

Bepaling van effect en veiligheid van het intra-arterieel toedienen van autologe mesoangioblasten aan de bovenarm van m.3243A>G-mutatiedragers

Gepubliceerd: 12-06-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515129-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In de fase IIa-studie zullen we het effect en de veiligheid bepalen van 3x toediening van autologe MABs in de biceps brachii van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55910

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect en veiligheid toediening MABs bij m.3243A>G mutatie-dragers

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

mitochondriële myopathie; mitochondriële spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Interreg EMR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mesoangioblasten, mitochondriële myopathie, mtDNA, spierregeneratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Analyse van veranderingen in spierkracht en spierversmoeidheid van behandelde en onbehandelde biceps brachii-spier met behulp van dynamometer metingen bij vóór en 4-6 weken na de laatste toediening. Co-primaireindpunt, analyse van veiligheid MABs (3 toedieningen) en toedieningsprocedure in linker bovenarm (vasculaire obstructies, (serious) adverse events, veranderingen neurologische vitale parameters).

Secundaire uitkomstmaten

Analyse spiermassa in behandelde en onbehandelde BB spier voor en na behandeling. Analyse van spiermorfologie, m.3243A>G-mutatiepercentage en mitochondriële respiratie capaciteit in spierbiopten BB-spier voor en na behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mitochondriële aandoeningen zijn progressieve, vaak fatale multisysteemaandoeningen, die in 20-25% van de gevallen worden veroorzaakt door heteroplasmische mutaties in het mitochondriaal DNA (mtDNA). Epidemiologische studies hebben aangetoond dat mtDNA-stoornissen ongeveer 1 op 10.000 van de algemene bevolking treffen, wat leidt tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit en hoge gezondheids- en maatschappelijke kosten. Klinische manifestaties zijn het meest prominent aanwezig in organen met een hoge energiebehoefte, zoals spieren en hersenen. Op dit moment is er geen effectieve behandeling bekend die het ziekteproces of de manifestatie beïnvloedt. Myogene stamcel therapieën zijn gebaseerd op differentiatie en fusie van de stamcellen

met defecte vezels en vorming van nieuwe spiervezels, en zijn veelbelovend voor de behandeling van de myopathie en inspanningsintolerantie, die >50% van de heteroplasmische mtDNA-mutatiedragers treffen. Myogene stamcellen, mesoangioblasten (MABs) genaamd, zijn momenteel de enige myogene voorlopers die voldoen aan alle criteria om te worden gebruikt als geneesmiddel voor geavanceerde therapie (ATMP) voor systemische behandeling, namelijk een goede ex vivo proliferatiecapaciteit, een hoge myogene capaciteit en een vermogen om door de bloedvatwand te migreren, waardoor intra-arteriële (systemische) levering naar de aangetaste spier mogelijk is. Zowel genetisch gecorrigeerde autologe als allogene MAB-transplantatie is uitgevoerd in muizen- en hondenmodellen van Duchenne-spierdystrofie (DMD) en drie MAB-toedieningen resulteerden in een significante regeneratie van dystrofie-positieve spiervezels in beide modellen. Bij mensen zijn allogene MAB-transplantaties uitgevoerd bij zes patiënten met Duchenne-spierdystrofie (DMD). Deze studie toonde aan dat de behandeling relatief veilig was en dat enige dystrofie werd geproduceerd door de nieuwe spiervezels, hoewel niet voldoende voor functionele verbetering, hoogstwaarschijnlijk door een suboptimaal ontwerp en een gevorderd stadium van de ziekte. Vervolgens toonde onze fase I/II-studie (EudraCT no.2016-001258-16) met autologe MABs aan dat een eenmalige intra-arteriële toediening van 50x10E6/kg autologe MAB's als geneesmiddel voor geavanceerde therapie (ATMP) veilig was en dat een toename van het aantal van MABs werd waargenomen in de getransplanteerde spier. Op basis van de bovengenoemde dierstudies is echter infusie van minimaal drie MAB-doses met een interval van 4-6 weken nodig om functionele verbetering te bereiken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515129-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In de fase IIa-studie zullen we het effect en de veiligheid bepalen van 3x toediening van autologe MABs in de biceps brachii van m.3243A>G-patiënten met verminderde spierkracht. De fase IIa-studie begint met excentrische oefening van beide armen om spierbeschadiging te veroorzaken, vervolgens injecteren we autologe MABs (mutatiebelasting <25%) intra-arterieel (o.a.) via een katheter in de linkerarm van m.3243A>G-patiënten. Toediening vindt driemaal plaats met tussenpozen van 4-6 weken. Deze patiënten hebben een mutatiepercentage dat >25% hoger is dan het mutatiepercentage in MABs en ze hebben een verminderde spierkracht en/of verhoogde spiervermoeidheid in de biceps brachii (BB). Het primaire doel is om de werkzaamheid te beoordelen van drie intra-arteriële toedieningen van autologe MABs m.b.t. het verbeteren van de spierkracht en het verminderen van vermoeidheid van de BB spier van de behandelde arm t.o.v. de onbehandelde BB. Co-primair eindpunt is de analyse van veiligheid van autologe MABs als ATMP (3 toedieningen) en de toedieningsprocedure in linker bovenarm. Secundaire doelstellingen zijn analyse van veranderingen in spiermassa (behandelde en onbehandelde BB) en microscopische veranderingen en m.3243A>G

mutatiepercentage op weefselniveau in behandelde biceps brachii (BB) spier.

Onderzoeksopzet

Monocenter prospectief open-label intra-subject gecontroleerde fase IIa klinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

3x intra-arteriële toediening (4-6 weken interval) van 50×10^6 mesoangioblasten/kg in linker arm met $<25\%$ m.3243A>G mutatie. Total dosis 3 MABs toedieningen: 150×10^6 /kg * 5,0/5,7% van lichaamsgewicht (=gewicht arm vrouw/man).

Inschatting van belasting en risico

Analyse van veranderingen in spierkracht en spierversmoeidheid van behandelde en onbehandelde biceps brachii-spier met behulp van dynamometer metingen bij vóór en 4-6 weken na de laatste toediening. Co-primair eindpunt, analyse van veiligheid MABs (3 toedieningen) en toedieningsprocedure in linker bovenarm (vasculaire obstructies, (serious) adverse events, veranderingeBezoek 1: screeningsbezoek (n= max 20) bestaande uit neurologisch en lichamelijk onderzoek, beoordeling van spierkracht/versmoeidheid van de biceps brachii (BB) spieren (hand-dynamometer). Indien proefpersoon aan inclusiecriteria voldoet m.b.t. spierkracht/versmoeidheid, dan zal een ~130 mg biceps brachii spierbiopsie voor isolatie en vermeerdering van MABs in de GMP-faciliteit, analyse mutatiepercentage en secundaire eindpunt metingen (baseline) worden uitgevoerd. Tevens wordt een ECG gemaakt, veneuze bloedafname (20ml) uitgevoerd en wordt gewenningssessie op de Biodex dynamometer uitgevoerd welke bij bezoek 2,4,6 en 8 wordt uitgevoerd voor analyse van de spierkracht en maximale excentrische oefentraining van de armen. Op basis deze analyses worden de eerste zes geschikte deelnemers uitgenodigd voor interventiestudie (bezoek 2 - 8).

Bezoek 2,4,6 (n=6): MRI (of CT scan) van bovenarmen (baseline) Biodex dynamometer metingen van kracht en versmoeidheid BB-spielen, gevolgd door maximale excentrische oefening van beide BB-spielen 1 dag voorafgaand aan transplantatie om migratie van de mesoangioblasten naar de spieren te veroorzaken bij intra-arteriële levering.

Bezoek 3,5,7 (28 - 40 dagen interval tussen deze bezoeken): Krachtmeting, gevolgd door intra-arteriële toediening van autologe mesoangioblasten (50×10^6 /kg spier) via katheter in linker okselslagader, welke ingebracht wordt onder lokale sedatie in arterie femoralis. Voor en na elke toediening wordt angiografie gemaakt en na toediening wordt proefpersoon 8 uur geobserveerd (neurologische vitale parameters) in het ziekenhuis.

Bezoek 8 (28 - 40 dagen na bezoek 7): Lichamelijk en neurologisch onderzoek en post-interventie MRI (of CT scan) en biodex dynamometer metingen, biopsie BB-spieer om de werkzaamheid van MAB-toediening te beoordelen.

Bij alle visites vindt veneuze bloedafname en lichamelijk onderzoek plaats. De belasting en het risico van deelname aan de interventiestudie (6 patiënten) zal bestaan uit het afnemen van in totaal 2 BB skeletspier biopten, 11 maal veneuze bloedafname (10x10ml en 1x20ml), drie intra-arteriële toedieningen van autologe MABs, 3x 8u observatie in het ziekenhuis en excentrische spieroefening, en 7 krachtmetingen v.d. armen. Spierbiopten kunnen in sommige gevallen pijnlijk zijn. Infecties en bloedingen achteraf zijn mogelijk, maar zeldzaam. Om de belasting van de patiënt tot een minimum te beperken, zal bij bezoek 8 een klein ~30 mg spierbiopt worden verzameld met behulp van het Pro-Mag I- of Mission 14GA core biopsie instrument, een snelle en routinematig gebruikte procedure om kleine spierfragmenten af te nemen en waarbij de belasting voor de patiënt beperkt is tot de tijd van de procedure. Intra-arteriële injectie kan bloedingen veroorzaken en een allergische reactie op het contrastmiddel is mogelijk. Onze fase I-studie waarbij één dosis autologe mesoangioblasten ($50 \times 10^6/\text{kg}$) intra-arterieel is toegediend in onderbeen van m.3243A>G-mutatiedragers was veilig, ondanks enig ongemak tijdens de toediening en 1 adverse event (pijn, roodheid en jeuk van behandeld onderbeen). Nadat o.a. Infusie worden patiënten gedurende 8 uur in het ziekenhuis geobserveerd en er is medicatie beschikbaar om te reageren in geval van een bijwerking (trombose, anafylactische shock, allergische reactie). Excentrische oefening kan leiden tot een paar dagen spierpijn, vergelijkbaar met een fitness training. De belasting en het risico van het eerste bezoek (max 20 proefpersonen) is kracht- en vermoeidheidsmeting van de BB-spieren, en indien aan criterium voor kracht en vermoeidheid is voldaan, ook een veneuze bloedafname, ECG en een ~130 mg BB spierbiopsie. Het verwachte voordeel van de huidige studie voor mtDNA-patiënten is de beoordeling van de werkzaamheid van autologe MABs als behandeling voor hun myopathie, waarvoor momenteel geen therapeutische opties beschikbaar zijn. Dit kan niet worden onderzocht in diermodellen, omdat er geen model beschikbaar is voor de specifieke onderzochte mtDNA-mutatie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Schriftelijke toestemming

Leeftijd 18-64

Mannen en vrouwen

Dragers van de heteroplasmische m.3243A>G mutatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van dabigatran, apixaban, edoxaban of rivaroxaban (DOAC's) als anticoagulantia

- Een wekelijkse alcoholinname van ≥ 35 eenheden (mannen) of ≥ 24 eenheden (vrouwen)
- Huidig drugsgebruik
- Deficiënt immuunsysteem of auto-immuunziekte
- Significante gelijktijdige ziekte
- Doorlopende deelname aan andere klinische onderzoeken met interventie
- Zwangere of zogende vrouwen
- Psychische of andere stoornissen die van invloed kunnen zijn op geïnformeerde toestemming
- Patiënten die de behandel- en onderzoeksinstructies niet kunnen en/of willen opvolgen
- Een voorgeschiedenis van beroertes met tekenen van extrapiramidaal of

piramidaal syndroom

- Allergie voor contrastvloeistof
- Perifere tekenen van ischemie of vasculopathie
- Elke andere factor die naar de mening van de onderzoeker de patiënt uitsluit van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-11-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-515129-27-00
EudraCT	EUCTR2022-003359-33-NL
CCMO	NL82815.000.22