

Immuun interventie met tolerogene dendritische cellen (DC) in type 1 diabetes. Eerste klinische veiligheidsstudie genaamd D-sense

Gepubliceerd: 05-09-2014 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Het doel van dit onderzoek is om vast te stellen of de behandeling met PlpepToIDC van patiënten met type 1 diabetes veilig en haalbaar is. De primaire doelen zijn - om de haalbaarheid van leukaferese en de productie van menselijke voor therapie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D-sense

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

diabetes, type 1 diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: FP7;NAIMIT consortium;Diabetes Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dendritische cellen, Immunotherapie, Type 1 diabetes, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten ten aanzien van haalbaarheid:

a. primaire veiligheids eindpunten:

allergische/ anafylactische reacties $\geq$ graad 3 na de intradermale PlpepToIDC injecties

elke infectieuze complicatie die systematische therapie behoeft

elke nieuwe autoimmuuniteit geassocieerde ziekte

elke nieuwe maligniteit

andere ernstige bijwerking

b. primaire haalbaarheidseindpunten

falen van de leukaferese-procedure

falen van het verkrijgen van voldoende cellen bij de leukaferese-procedure voor de productie van PlpepToIDC

falen van de productie van voldoende PlpepToIDC

elke gebeurtenis waardoor het protocol of follow-up niet kunnen worden uitgevoerd zoals gepland

Secundaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten ten aanzien van werkzaamheid:

- toename /afname van C-peptide-productie na vloeibare maaltijd tolerantie-test op 12 en 24 weken ten opzichte van de baseline productie

- verbetering van specifieke markers voor activiteit van het afweersysteem

gericht tegen het eiwit afkomstig van de insuline-producerende cellen
met name door het meten van veranderingen in kwaliteit/ functie of aantal
T-cel specifieke immuun response op 4, 8,12,24 weken ten opzichte van baseline.

Lange termijn follow-up (amendement):

- Algemene medische geschiedenis duurt minstens een keer > jaar na vaccinatie en indien goedgekeurd door de patiënt jaarlijks daarna.
- Beoordeling van de resterende veranderingen in het niveau van de kwaliteit van T-cel specifieke responses minstens een keer > jaar na vaccinatie en indien goedgekeurd door de patient jaarlijks daarna versus baseline zoals gedefinieerd door:
 - o Verandering in responsiviteit gericht tegen proinsuline peptide of eiwit van IFNg- in IL-10-productie zoals gedetecteerd door ELISPOT;
 - o Verdwijning van T cel responsiviteit gericht tegen autoantigenen (GAD, IA-2), zoals bepaald door lymphocyte stimulation test (LST);
 - o Verdwijning van autoreactieve CD8+ T cellen zoals bepaald door Q-DOT.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 1 diabetes is een auto-immuunziekte die meestal op jonge leeftijd ontstaat en een grote impact heeft op het dagelijks leven. Bij type 1 diabetes vernietigt het eigen afweersysteem de Eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. Omdat de Eilandjes van Langerhans noodzakelijk zijn voor de insuline-productie, kunnen patienten met type 1 diabetes geen eigen insuline meer maken. Hierdoor zijn zij levenslang van insuline-injecties afhankelijk. Het is nog onduidelijk waardoor het afweersysteem de Eilandjes van Langerhans aanvalt. Op dit moment is er dan ook nog geen oorzakelijke behandeling voor

type 1 diabetes beschikbaar. Wel weten we dat een bepaald type afweercel, de dendritische cel, een belangrijke rol speelt bij het aansturen van het afweersysteem. Recent is het mogelijk geworden om in het laboratorium speciale dendritische cellen te maken, zogeheten tolerogene dendritische cellen (hierna TolDC genoemd) die afweerreacties tot rust kunnen brengen. Bij laboratorium-onderzoek is gebleken dat TolDC die beladen zijn met een eiwit afkomstig van insuline-producerende cellen (PlpepTolDC), in muizen specifiek de afweerreactie tegen de insuline-producerende cellen in de Eilandjes van Langerhans kunnen remmen.

PlpepTolDC zijn daarom verder ontwikkeld zodat zij ook geschikt zijn voor toediening aan mensen. Deze behandeling, mits toegediend in een vroege fase van de ziekte, zou de ontwikkeling van type 1 diabetes bij patiënten kunnen vertragen of zelfs tot stilstand brengen. PlpepTolDC zijn echter nog nooit bij menselijke proefpersonen onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om vast te stellen of de behandeling met PlpepTolDC van patiënten met type 1 diabetes veilig en haalbaar is.

De primaire doelen zijn

- om de haalbaarheid van leukaferese en de productie van menselijke voor therapie geschikte pro-insuline-peptide C19-A3 gepulste Tolerogene dendritische cellen (PlpepTolDCs) van type 1 diabetes mellitus patiënten vast te stellen.
- om de veiligheid van het klinische gebruik van intradermaal toegediende en per cohort toenemende doseringen van PlpepTolDCs in patiënten met type 1 diabetes mellitus vast te stellen door het niet optreden van (ernstige) bijwerkingen en door middel van het meten van relevante biomarkers (in het protocol verder gedetailleerd in paragraaf 10 en appendix D).

De secundaire doelen zijn:

- om de eventuele voordelige (therapeutische) effecten van de intradermaal toegediende en per cohort toenemende doseringen van PlpepTolDCs in patiënten met type 1 diabetes mellitus vast te stellen bv. door verbeterde gestimuleerde C-peptide productie en/of voordelige veranderingen in het aantal en/of functie van T-cel specifieke immuun reacties (in het protocol verder gedetailleerd in paragraaf 10 en appendix D).

Onderzoeksopzet

fase Ia, open label, doses escalatie, veiligheid en haalbaarheid studie, 1 centrum

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden behandeld met 2 series van intradermale injecties met PlpepTolDC met een

interval van 4 weken, in 3 dosis-cohorten van elk 3 patienten. - 1e dosiscohort: 2x 5 injecties, overeenkomend met 2x 0.5×10^7 PlpepToIDC - 2e dosiscohort: 2x 10 injecties, overeenkomend met 2x 1×10^7 PlpepToIDC - 3e dosiscohort: 2x 20 injecties, overeenkomend met 2x 2×10^7 PlpepToIDC De eerste patient van elk nieuw dosis-cohort ontvangt initieel 1 serie met placebo-injecties. Deze patienten zullen in 2e instantie alsnog worden behandeld met PlpepToIDC in hetzelfde of in een hoger dosiscohort.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: De belasting voor de deelnemende proefpersonen bestaat uit 8-12 extra ziekenhuisbezoeken met steeds een extra bloedafname van gemiddeld 45 ml, 1 leukaferese-procedure met voorafgaande keuring, 2-3x een serie intradermale injecties, en 4-5x een vloeibare maaltijd-tolerantie test.

Risico van deelname:

Mogelijk risico: Klachten bij leukaferese-procedure; plaatselijke irritatie tpv intradermale injecties; allergische reactie; lage bloedsuikerwaarden.

Laag risico: versneld verlies beta-cel functie.

Verwaarloosbaar risico: algehele immuunsuppressie, inductie andere auto-immuunziekten.

De belasting en risico's voor de proefpersonen worden zo klein mogelijk gehouden door een optimale logistieke planning van de bezoeken en bloedafnames, een strenge proefpersoon-selectie waarbij alleen proefpersonen in aanmerking komen die al weinig beta-cel reserve meer over hebben, de productie van PlpepToIDC in een in celtherapie gespecialiseerd centrum, en uitvoering van de studie-gerelateerde procedures door zowel verpleegkundig personeel als superviserende artsen met ervaring in somatische celtherapie.

Voor langere follow-up (amendment): minstens één (jaarlijks) bezoek en bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

leeftijd 18-45 jaar, T1D diagnose tenminste 18 maanden na insuline start, adequate self-assessment van glucose waarden en regeling van insuline doseringen, stabiele glucose waarden volgens behandelende arts, positief voor het *0401 allel op het HLA-DRB1 gen locus, schriftelijke toestemming, zwangerschaps preventie van proefpersonen of hun partner (in geval van een mannelijke proefpersoon)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

recente immuunsuppressie therapie, recente immunisaties, andere autoimmuunziekten, maligniteiten in de voorgeschiedenis, zwanger of geen adequate anticonceptie gebruikend, HbA1c > 64 mmol/mol, geen beta cell antilichamen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel: Anders
Toewijzing: Niet-gerandomiseerd
Blinding: Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 09-11-2015
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-01-2021
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
EudraCT	EUCTR2013-005476-18-NL
CCMO	NL48984.000.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-12-2024