

## Estudio para evaluar la seguridad de un producto de terapia génica para el tratamiento de la deficiencia de piruvato quinasa en adultos y niños

<b>Estado</b> Reclutando	<b>Tipo de Participantes</b> Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Adultos (18 - 64) , Adolescentes , Niños
<b>Género</b> Ambos	<b>Fases</b> Fase I	<b>Participantes esperados</b> 6
<b>Resultados</b> Sin resultados	<b>Bajo nivel intervención</b> No	<b>Enfermedad rara</b> Si

## Información

### Identificador

2019-001656-19

### Enfermedad investigada

Trastorno metabólico hereditario de la enzima piruvato quinasa que afecta a la supervivencia de los glóbulos rojos

### Título Científico

Terapia génica para la deficiencia de piruvato quinasa (PKD): un ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad de la infusión de células CD34 + autólogas transducidas con un vector lentiviral que contiene el gen de piruvato quinasa de glóbulos rojos (CoRPK) con optimización de codones en sujetos adultos y pediátricos con PKD

### Justificación

El objetivo principal de este estudio de investigación es evaluar la seguridad de una terapia genética experimental diseñada para corregir la anemia (disminución de la cantidad de glóbulos rojos) asociada con la Deficiencia de Piruvato Quinasa (PKD). En este estudio, las células madre (células que forman más células sanguíneas) se extraerán de la sangre de un paciente y se modificarán en el laboratorio agregando una versión correcta del gen que causa la PKD, usando un vector lentiviral. Las células modificadas genéticamente se infundirán nuevamente en la sangre del paciente, posteriormente a la terapia de acondicionamiento para eliminar la médula ósea y dejar espacio para que crezcan las células corregidas (llamado injerto). Una vez que se produce el injerto, se espera que las células modificadas genéticamente generen glóbulos rojos que contengan el gen funcional y den como resultado un número normal de glóbulos rojos.

## Objetivo Principal

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y la toxicidad asociada con la perfusión de un producto en investigación: células autólogas CD34+ enriquecidas, transducidas con un vector lentiviral (LV) que porta el gen de la piruvato quinasa de glóbulos rojos con optimización de codones (coRPK), en sujetos con deficiencia de piruvato quinasa (PKD).

## VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Las evaluaciones de seguridad específicamente relevantes para la terapia génica son las siguientes:

1. Mutagénesis insercional: evaluación del repertorio clonal de las células modificadas genéticamente y análisis de sitios de inserción lentiviral (ISA, insertion site analysis, por sus siglas en inglés) en sangre y, si es posible, en células de médula ósea mediante PCR y secuenciación de genes modificada (MGS, modified gene sequencing, por sus siglas en inglés).
2. Lentivirus competentes para la replicación (replication competent lentivirus, RCL, por sus siglas en inglés) (según sea necesario y en situaciones donde exista una sospecha clínica de enfermedad viral de causa no identificada) en la sangre.
3. Inmunogenicidad: evidencia de anticuerpos contra coRPK (u otros componentes del vector lentiviral, LV) en sangre (suero) (si es necesario en situaciones donde exista una sospecha clínica de respuesta inmunogénica o evidencia de disminución de la expresión de coRPK).

Otras evaluaciones incluyen:

1. Alcance del injerto de células madre  $\geq 45$  días después de la infusión. Se define el injerto como el primer día con recuento de neutrófilos  $> 500/\mu\text{L}$  y plaquetas  $> 20,000/\mu\text{L}$  en 3 recuentos de sangre consecutivos.
2. Tiempo para el injerto de células madre.
3. Incidencia de complicaciones respiratorias (incluida, pero no limitadas a, neumonitis).
4. Incidencia de complicaciones hepáticas (incluida, pero no limitadas a, enfermedad veno-oclusiva (veno-occlusive disease, VOD, por sus siglas en inglés).

## Momentos temporales de evaluación primaria

A lo largo del transcurso del estudio

## Objetivo Secundario

No aplicable

## VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes: 1. Corrección genética de PB y BM, demostrada por VCN posterior a la infusión del producto en investigación y la evidencia de la corrección genética multilínea en células de PB y BM.

2. Independencia de transfusiones a los 12 meses, definida como necesidad de  $\geq 1$  transfusión en los 6 meses anteriores.
3. Logro de una reducción del 50% en los requisitos transfusionales a los 12 meses (evaluados en los 6 meses anteriores) en relación con el período de 1 año anterior al reclutamiento (sin incluir las transfusiones administradas para respaldar/facilitar la recolección de HSC).
4. Reducción clínicamente significativa de la anemia, definida como:
  - un aumento en los niveles de Hb antes de la transfusión de 1.5 g / dL (determinado por 2 evaluaciones separadas al menos tres meses durante el primer año de seguimiento), en relación con el promedio de los niveles de Hb de un paciente antes de las administraciones terapéuticas de transfusión de sangre durante el año anterior a la inscripción,
  - o
  - un aumento de al menos dos veces del tiempo hasta el nadir de Hb antes de la transfusión en relación con el intervalo de transfusión promedio durante el año anterior al reclutamiento, donde el nadir de Hb antes de la transfusión se define como el valor de Hb promedio (durante el año anterior al reclutamiento) previo a las

transfusión se define como el valor de Hb promedio (durante el año anterior al reclutamiento) previo a las transfusiones de glóbulos rojos.

5. Reducción de la hemólisis. Los siguientes puntos finales serán evaluados de acuerdo con:

- Reducción clínicamente significativa de la reticulocitosis, definida como el número de pacientes con una reducción del 50% del promedio de los recuentos absolutos de reticulocitos de un paciente provenientes de administraciones terapéuticas de transfusión de sangre durante el año anterior a la inscripción a los 12 meses posteriores a la terapia de investigación.

Los puntos finales exploratorios incluirán:

1. Evaluación de la normalización de parámetros en sangre, característicos de la anemia y/o la hemólisis, incluidas las reducciones en bilirrubina sérica (específicamente bilirrubina indirecta), lactato deshidrogenasa (LDH) o eritropoyetina, y el aumento de los niveles de haptoglobina o hepcidina.

2. Evaluación de los cambios en los parámetros de la sobrecarga de hierro, incluida ferritina sérica, hierro, capacidad de unión a hierro y saturación de transferrina.

3. Evaluación de los cambios en el ratio de piruvato quinasa con hexoquinasa en células eritroides (incluidos eritrocitos, reticulocitos y precursores eritroides en médula ósea cuando sea posible; esta evaluación no será factible para pacientes con deficiencia de G6PD co-existente).

4. Evaluación de la calidad de vida/resultados informados por el paciente (QOL/PRO) a lo largo del tiempo, según sea determinado por los cuestionarios SF-36, EQ5D, FACT-an y PEDSQL (pacientes pediátricos).

---

## Momentos temporales de evaluación secundaria

A lo largo del transcurso del estudio

---

## Criterios de Inclusión

1. Diagnóstico de PKD con mutación en el gen PKLR confirmada. 2. Edad  $\geq 18$  años y  $<45$  años para los 2 pacientes iniciales reclutados;  $\geq 12$   $\leq 17$  años para los siguientes 2 pacientes;  $\geq 8$   $\leq 12$  años para los 2 últimos pacientes. 3. Antecedentes de anemia grave dependiente de transfusión, definida como: a. Al menos 6 episodios de transfusión de glóbulos rojos durante un período de 12 meses anterior, o al menos 3 episodios de transfusión de glóbulos rojos por año durante 2 años anteriores (en ausencia de eventos desencadenantes como infección o cirugía) y b. Niveles de Hb  $<9.5$  g/dL en los 12 meses anteriores a pesar de una esplenectomía previa. 4. Función cardíaca, pulmonar, renal y hepática adecuada, según se detalla en los criterios de exclusión pertinentes. 5. Disponibilidad de registros médicos detallados, incluidos los requisitos de transfusión, por lo menos durante los 2 años anteriores a la participación en el ensayo. 6. Estar dispuesto y ser capaz de leer y comprender correctamente la hoja de información al paciente y proporcionar su consentimiento (o asentimiento informado a los menores) con respecto a la participación en el estudio. 7. Prueba de embarazo en suero negativa para mujeres en edad fértil.

---

## Criterios de Exclusión

1. Presencia de otras causas conocidas de hemólisis (además de PKD). Los pacientes con deficiencia de G6PD concurrente diagnosticada durante la evaluación previa al estudio pueden considerarse elegibles si, en opinión del investigador, la anemia hemolítica es el resultado de la PKD y la deficiencia de G6PD se considera un hallazgo accesorio. 2. Un evento tromboembólico venoso (VTE; es decir, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) o evento arteriotromboembólico (ATE; incluyendo angina inestable, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio) durante los 12 meses anteriores. 3. Cualquier evidencia de sobrecarga de hierro severa que, a criterio del Investigador, justifique la exclusión. 4. Evidencia de fibrosis hepática, cirrosis o hepatitis activa en la biopsia de hígado. La biopsia hepática es necesaria cuando la concentración de hierro en el hígado (LIC) sea  $\geq 15$  mg/g en imágenes de resonancia magnética (IRM) T2\* del hígado. Si se ha realizado una biopsia de hígado menos de 6 meses antes del reclutamiento, no será necesario repetirla. 5. Afecciones médicas significativas que incluyen infección por VIH documentada, hepatitis viral activa, hipertensión mal controlada, hipertensión pulmonar, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva; o ATEs (incluyendo apoplejía o infarto de miocardio) dentro de los 6 meses anteriores. 6. Malignidad hematológica o de órgano sólido activa, sin incluir el cáncer de piel no melanoma u otro carcinoma in situ. Los pacientes con tumores malignos de órganos sólidos resecaados previamente o tumores malignos hematológicos tratados definitivamente pueden ser elegibles si no ha habido

previamente o tumores malignos hematológicos tratados definitivamente pueden ser elegibles si no ha habido evidencia de cáncer activo durante los 3 años anteriores. 7. Trastorno convulsivo no controlado. 8. T2\* cardíaco <10 ms mediante imágenes de resonancia magnética (IRM) o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <45% mediante ecocardiograma o MUGA. 9. Disfunción hepática definida por:  $\geq$  ALT o AST > 2.5 x ULN 10. Disfunción renal definida como creatinina sérica >ULN. Los pacientes con creatinina superior a ULN pueden ser elegibles a la espera de demostrar una tasa de filtración glomerular (TFG)  $\geq$  60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, calculada según ecuación de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (Stevens 2006), la fórmula de Schwartz revisada (para pacientes menores de 18 años) (Schwartz 2009), o recolección de orina de 24 horas. 11. Disfunción pulmonar definida por: a. Necesidad de oxígeno suplementario durante las 2 semanas anteriores (en ausencia de infección aguda) o b. Saturación de oxígeno (por oximetría de pulso) <90%. 12. Cualquier contraindicación médica o de otro tipo para la leucaféresis y el procedimiento de extracción de BM según lo determine el investigador tratante. 13. Cualquier afección médica o psiquiátrica que, en opinión del investigador, hace que el sujeto no sea apto para participar en el ensayo o que tenga un riesgo de participación mayor al aceptable. 14. Estado funcional deficiente evidenciado por el Índice de Karnofsky <70 en adultos o Lansky <70 en niños. 15. Participación en otro ensayo clínico con un fármaco en investigación dentro de los 14 días anteriores a la firma del consentimiento informado. Se permite la participación en estudios observacionales. 16. Mujeres embarazadas o mujeres con una prueba de embarazo en suero positiva en el momento del cribado, en lactancia o planeando quedar embarazada dentro de los próximos 24 meses. Mujeres que no estén dispuestas a usar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el período completo del estudio.

## Calendario

(Última actualización: 28/01/2020)

<b>Autorización</b> <b>19/09/2019</b>	<b>Inicio de Ensayo</b> <b>14/01/2020</b>	<b>Inclusión Primer Paciente</b> <b>No aportado</b>	<b>Interrumpido</b> <b>No aportado</b>	<b>Reiniciado</b> <b>No aportado</b>
<b>Fin de reclutamiento</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (España)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (Global)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo en España</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo global</b> <b>No aportado</b>

## Promotor

### Rocket Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

350 5th Avenue, Suite 7530 NY 10118 New York

#### Contact Person

Rocket Pharmaceuticals, Inc. - Chief Medical Officer

1 646 440-9100

js@rocketpharma.com

Monetary support: Rocket Pharmaceuticals, Inc.]

## Centros

No iniciado (19/09/2019)

### HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

Madrid

MADRID

Servicio de Oncohematología Pedia?trica

No iniciado (19/09/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología y Hemoterapia

## Medicamentos

**MERILEN**

Suspensión inyectable

Principios Activos: MERILEN|

Huérfano

Experimental

## Sin resultados

## A study to assess the safety of a gene therapy product for the treatment of Pyruvate Kinase Deficiency in adults and children

<b>State</b> Recruiting	<b>Type of participants</b> Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	<b>Age Ranges</b> Adults (18 - 64) , Teens , Children
<b>Gender</b> Both	<b>Phases</b> Phase I	<b>Expected Participants</b> 6
<b>Results</b> No results	<b>Low level of intervention</b> No	<b>Rare disease</b> Yes

## Information

### Identifier

2019-001656-19

### Investigated Disease

Inherited metabolic disorder of the enzyme pyruvate kinase which affects the survival of red blood cells

### Scientific Title

Gene Therapy for Pyruvate Kinase Deficiency (PKD): A Phase I Clinical Trial to Evaluate the Safety of the Infusion of Autologous CD34+ Cells Transduced with a Lentiviral Vector Carrying the Codon Optimized Red Cell Pyruvate Kinase (coRPK) Gene in Adult and Pediatric Subjects with PKD.

### Rationale

The primary purpose of this research study is to study the safety of an experimental gene therapy designed to correct the anemia (decreased numbers of red blood cells) associated with Pyruvate Kinase Deficiency (PKD). In this study, stem cells (cells that form more blood cells) will be taken from a patient's blood and modified in the laboratory by adding a correct version of the gene that causes PKD using a lentiviral vector. The gene-modified cells will then be infused back into the patient's blood at a later time following conditioning therapy to remove existing bone marrow to make room for corrected cells to grow (called engraftment). Once engraftment occurs, it is hoped that the gene-modified cells will generate red blood cells which have the functional gene and result in normal numbers of red blood cells.

## Main Objective

The primary objective of trial Phase 1 is to characterize the safety and toxicity associated with infusion of the investigational product: autologous CD34+ cells transduced with the therapeutic LV, PGK-coRPK-WPRE.

## Primary Endpoints

Safety assessments specifically relevant to gene therapy are as follows:

1. Insertional mutagenesis: Evaluation of gene-modified clonal repertoire and lentiviral ISA in blood and, if feasible, BM cells via modified gene sequencing (MGS)-PCR.
2. RCL (as required and in settings where there is clinical suspicion of unexplained viral illness) in blood.
3. Immunogenicity: Evidence of antibodies against coRPK (or other LV components) in blood (serum) (if necessary in settings where there is clinical suspicion of immunogenic response or evidence of decreasing coRPK expression).

Other assessments include:

1. Achievement of stem cell engraftment  $\geq$ 45 days after infusion. Engraftment is defined as first day with neutrophil count  $>500/\mu\text{L}$  and platelets  $>20,000/\mu\text{L}$  on 3 consecutive blood counts.
2. Time to stem cell engraftment.
3. Incidence of respiratory complications (including, but not limited to, pneumonitis).
4. Incidence of hepatic complications (including, but not limited to, veno-occlusive disease (VOD)).

## Temporary moments of secondary assessment

Throughout the duration of the study

## Secondary Objective

Not applicable

## Secondary Endpoints

The secondary endpoints of this study are as follows:

1. PB and BM genetic correction, as demonstrated by VCN subsequent to investigational product infusion and evidence of multi-lineage gene correction in PB and BM cells.
2. Transfusion independence at 12 months defined as need for  $\leq$ 1 transfusion in the previous 6 months.
3. Achievement of 50% reduction in transfusion requirements at 12 months (assessed in the previous 6 months for the 12-month assessment) relative to the 1-year period prior to enrollment (not including transfusions administered to support/facilitate HSC collection).
4. Clinically significant reduction of anemia defined as either:
  - An increase in pre-transfusion Hb levels of 1.5 g/dL (determined by 2 assessments separated at least three months over the first and second year of follow up) relative to the average of a patient's Hb levels before therapeutic blood transfusion administrations over the year prior to enrollment OR
  - An increase of at least two-fold in the time to pre-transfusion Hb nadir relative to the average transfusion interval over the year prior to enrollment, where pretransfusion Hb nadir is defined as the average Hb value (during the year prior to enrollment) prior to RBC transfusions.
5. Reduction of hemolysis. The following endpoints will be assessed in accordance:
  - Clinically significant reduction of reticulocytosis, defined as number of patients with a reduction of 50% from the average of a patient's absolute reticulocyte counts from therapeutic blood transfusion administrations over the year prior to enrolment at 12 months subsequent to investigational therapy.

Exploratory endpoints will include:

1. Assessment of normalization of additional circulating parameters characteristic of anemia and/or hemolysis, including reductions in serum bilirubin (specifically indirect bilirubin), lactate dehydrogenase (LDH) or erythropoietin, and increases in haptoglobin or hepcidin levels.
2. Assessment of changes in parameters of iron overload, including serum ferritin, iron, iron binding capacity and



2. Assessment of changes in parameters of iron overload, including serum ferritin, iron, iron binding capacity and transferrin saturation.
3. Assessment of changes in the ratio of pyruvate kinase to hexokinase in erythroid cells (including erythrocytes, reticulocytes, and erythroid precursors in BM when feasible; this assessment will not be feasible for patients with co-existing G6PD deficiency).
4. Evaluation of Quality-of-life/Patient Reported Outcomes (QOL/PRO) over time, as determined by the SF-36, EQ5D, FACT-an, and PEDSQL (pediatric patients) questionnaires.

---

### Temporary moments of secondary assessment

Throughout the duration of the study

---

### Inclusion criteria

1. PKD diagnosis with a confirmed PKLR mutation.
2. Age  $\geq 18$  years old and  $< 45$  years for the initial 2 patients enrolled;  $\geq 12$   $\leq 17$  years for the next 2 patients;  $\geq 8$   $\leq 11$  years for the final 2 patients.
3. History of severe, transfusion-dependent anemia, defined as: a. At least 6 RBC transfusion episodes over a prior 12-month period, or at least 3 RBC transfusion episodes per year over 2 prior years (in the absence of precipitating events such as infection or surgery) and b. Hb levels  $< 9.5$  g/dL in the previous 12 months despite prior splenectomy.
4. Adequate cardiac, pulmonary, renal and hepatic function, as detailed in relevant exclusion criteria.
5. Availability of detailed medical records, including transfusion requirements, for at least the prior 2 years.
6. Willing and able to read and correctly understand the patient information sheet and provide consent (or informed assent for minors) regarding study participation.
7. Negative serum pregnancy test for female patients of childbearing potential.

---

### Exclusion criteria

1. Presence of other known causes of hemolysis (in addition to PKD). Patients with concurrent G6PD deficiency diagnosed during pre-study evaluation may be considered for eligibility if in the opinion of the Investigator, the hemolytic anemia is the result of PKD and the G6PD deficiency is considered an incidental finding.
2. A venous thromboembolic event (VTE; i.e., pulmonary embolism or deep vein thrombosis) or arteriothromboembolic event (ATE; including unstable angina, myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack) during the prior 12 months.
3. Any evidence of severe iron overload that, per Investigator discretion, warrants exclusion.
4. Evidence of bridging fibrosis, cirrhosis or active hepatitis on liver biopsy. Liver biopsy is required when liver iron concentration (LIC) is  $\geq 15$  mg/g on T2\* magnetic resonance imaging (MRI) of liver. If a liver biopsy has been performed less than 6 months prior to enrollment, it does not need to be repeated.
5. Significant medical conditions including documented HIV infection, active viral hepatitis, poorly-controlled hypertension, pulmonary hypertension, cardiac arrhythmia or congestive heart failure; or ATEs (including stroke or myocardial infarction) within the 6 prior months.
6. Active hematologic or solid organ malignancy, not including non-melanoma skin cancer or another carcinoma in situ. Patients with previously resected solid organ malignancies or definitively treated hematologic malignancies may be eligible if there has been no evidence of active malignancy during the prior 3 years.
7. Uncontrolled seizure disorder.
8. Cardiac T2\*  $< 10$  ms by magnetic resonance imaging (MRI) or left ventricular ejection fraction (LVEF)  $< 45\%$  by echocardiogram or multiple gated acquisition scan (MUGA).
9. Hepatic dysfunction as defined by:  $\geq$  ALT or AST  $> 2.5 \times$  the ULN
10. Renal dysfunction defined as serum creatinine  $> \text{ULN}$ . Patients with creatinine above ULN may be eligible pending documentation of a glomerular filtration rate (GFR)  $\geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> as calculated by Modification of Diet in Renal Disease equation, the revised Schwartz formula (for patients under 18 years old), or 24-hour urine collection.
11. Pulmonary dysfunction as defined by either:  $\geq$  Need for supplemental oxygen during the prior 2 weeks (in absence of acute infection) or  $\geq$  Oxygen saturation (by pulse oximetry)  $< 90\%$ .
12. Any medical or other contraindication for both leukapheresis and BM harvest procedure as determined by the treating Investigator.
13. Any medical or psychiatric condition that in the opinion of the Investigator renders the subject unfit for trial participation or at higher than acceptable risk for participation.
14. Poor functional status, evidenced by Karnofsky Index  $< 70$  in adults or Lansky  $< 70$  in children.
15. Participation in another clinical trial with an investigational drug within 14 days before the informed consent signature. Participation in observational studies is allowed.
16. Pregnant women or women with a positive serum pregnancy test at screening or breast feeding or planning to become pregnant within the next 24 months. Women not willing to use highly effective contraceptive methods during the

pregnant within the next 24 months. Women not willing to use highly effective contraceptive methods during the complete study period.

## Calendar

(Last Update: 28/01/2020)

<b>Authorization</b> <b>19/09/2019</b>	<b>Start of Trial</b> <b>14/01/2020</b>	<b>First patient inclusion</b> <b>Not aported</b>	<b>Halted</b> <b>Not aported</b>	<b>Restarted</b> <b>Not aported</b>
<b>End of recruitment</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature End (Global)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Global)</b> <b>Not aported</b>

## Sponsor

**Rocket Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos**

350 5th Avenue, Suite 7530 NY 10118 New York

**Contact Person**

Rocket Pharmaceuticals, Inc. - Chief Medical Officer

1 646 440-9100

js@rocketpharma.com

Monetary support: Rocket Pharmaceuticals, Inc.]

## Sites

not initialized (19/09/2019)	<b>HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS</b>	not initialized (19/09/2019)	<b>HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ</b>
	Madrid MADRID Servicio de Oncohematología y Pediatría		Madrid MADRID Servicio de Hematología y Hemoterapia

## Medication

<b>MERILEN</b> Suspensión inyectable	
Active Principles: MERILEN	
<b>Orphan</b>	<b>Experimental</b>

No results