

# ATLAS-PPX: een open-label multinationalaal onderzoek met overstap om de werkzaamheid en veiligheid te beschrijven van fitusiran als profylaxe bij patiënten met hemofilie A en B met remmende antilichamen tegen factor VIII of IX die eerder profylactisch bypassing agents hebben ontvangen.

Gepubliceerd: 03-05-2018 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

zie sectie study rationale in het protocolThe ATLAS-PPX onderzoek (ALN-AT3SC-009) is een multicenter, multinationalaal, open-label fase 3 schakel onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van fitusiran bij patiënten met...

|                             |                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Afgewezen                                                             |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                                      |
| <b>Type aandoening</b>      | Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46351

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ATLAS ALN-AT3SC-009

### Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

## **Synoniemen aandoening**

Hemofilie A of B

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Alnylam Pharmaceuticals Inc.

**Overige ondersteuning:** Alnylam Pharmaceuticals Inc.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** fitusiran, hemofilie A of B

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primair

\* Annualized Bleeding Rate (ABR) tijdens de werkzaamheidsperiode met fitusiran en de profylactische periode met BPA

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundair

\* Annualized Spontaneous Bleeding Rate tijdens de werkzaamheidsperiode met fitusiran en de profylactische periode met BPA

\* Annualized Joint Bleeding Rate tijdens de werkzaamheidsperiode met fitusiran en de profylactische periode met BPA

\* Verandering in de Haem-A-QOL-score in de behandelingsperiode met fitusiran

\* ABR in de aanvangsperiode met fitusiran

\* ABR in de behandelperiode met fitusiran

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie is een zeldzaam bloedingsprobleem waarbij bloed niet normaal stolt. Dit betekent dat mensen met hemofilie na een letsel langer kunnen bloeden of dat ze spontaan bloedingen kunnen krijgen. Dit gebeurt omdat mensen met hemofilie bepaalde stollingsfactoren niet of nauwelijks hebben. Stollingsfactoren zijn eiwitten in het bloed die het lichaam helpen om bloedingen te stoppen door een bloedstolsel te vormen. Sommige mensen met hemofilie ontwikkelen ook \*remmers\* tegen hun standaard factorbehandeling. \*Remmers\* zijn antilichamen (door uw immuunsysteem aangemaakte eiwitten) die verhinderen dat uw factorbehandeling werkt, wat het vormen van bloedstolsels nog moeilijker maakt. Fitusiran kan het mogelijk maken om hemofiliegerelateerde bloedingen bij patiënten met hemofilie te voorkomen of de frequentie hiervan te verminderen. Uw onderzoeksarts zal de gedetailleerde informatie hieronder over de vermoedelijke werking van het geneesmiddel uitleggen.

## Doel van het onderzoek

zie sectie study rationale in het protocol

The ATLAS-PPX onderzoek (ALN-AT3SC-009) is een multicenter, multinational, open-label fase 3 schakel onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van fitusiran bij patiënten met hemofilie A of B met remmende antilichamen tegen FVIII of FIX wie momenteel worden behandeld met profylactische regimes van BPA's

Het schakelontwerp maakt intra-patiëntcontrole mogelijk wat de gelegenheid geeft om het effect van de 2 behandel methodes te onderzoeken door vergelijking van de mediaan ABR tijdens de BPA profylactische periode en de mediaan ABR van dezelfde patiëntengroep die fitusiran ontvangen, terwijl het de verstorende effecten beperkt van verschillende patiënt bloedings-fenotypen en profylactische therapie variabiliteit.

De duur van de aanvangsperiode komt overeen met gemodelleerde data die voorspellen dat het ongeveer 28 dagen duurt om de therapeutische referentiewaarde te behalen in het grootste deel van de patiënten. Gegeven dat het onderzoek is ontworpen met een behandelarm, met een schakelontwerp van profylaxe naar fitusiran voor elk patiënt, houdt in dat dit onderzoek niet geblindeerd is. Het hoofddoel is het beoordelen van ABR in de fitusiran werkzaamheidsperiode en de BPA profilax periode. ABR is een gerenommeerd eindpunt dat is gebruikt als het primaire eindpunt van wereldwijde goedkeuringen voor \*factor replacement\* en \*bypassing agent\* producten. Secundaire eindpunten karakteriseren ABR in de behandelingsperiode, jaarlijkse ratio's van spontane- en gewrichtsbloedingen, veranderingen in Haem-AQOL scores

in patiënten van 17 jaar of ouder, ABR in de aanvangsperiode en het algemene veiligheidsprofiel.

Het karakteriseren van bloedingsepisoden is klinisch gezien relevant om algehele bescherming tegen bloedingen te kunnen bepalen. Gewrichtsbloedingen resulteren in pijn en hemartrose, wat leidt tot progressieve gewrichtsdestructie, en zijn dus belangrijk te bepalen. Haem-A-QOL is een onderzoeksinstrument voor HRQOL (GKvL), specifiek voor hemofilie, dat is gevalideerd in andere klinische onderzoeken naar hemofilie en wordt als meest geschikte instrument voor HRQOL gezien voor dit onderzoek.

De studiepopulatie zal bestaan uit mannen van 12 jaar; onderzoek bij adolescenten (patiënten van 12 tot 18 jaar oud) is geschikt omdat de fysiopathologie van het ziekteverloop en het behandelen van bloedingsepisoden hetzelfde zijn als bij volwassenen en zelfbehandeling bij hemofilie typisch bij 12 jaar begint [6]. In het geval van doorbraakbloedingen zal het gebruik van BPAs on-demand worden toegestaan over de gehele duur van het onderzoek (zie Sectie 6.3.2).

## Onderzoeksopzet

### Onderzoeksopzet

Het ATLAS-PPX-onderzoek (ALN-AT3SC-009) is een multicenter, multinational, open-label fase 3-onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van fitusiran bij mannelijke patiënten in de leeftijd van  $\geq$  12 jaar met hemofilie A of B met remmende antilichamen tegen factor VIII (FVIII) of factor IX (FIX), die zijn overgestapt vanaf een eerdere profylactische behandeling met bypassing agents (BPA's).

Deze studie bestaat uit 3 periodes:

- \* Profylactische periode van 6 maanden met BPA waarin de patiënten hun reguliere profylaxe met BPA's van voor het onderzoek blijven volgen
- \* Aanvangsperiode van 1 maand waarin patiënten hun eerste dosis van 80 mg fitusiran ontvangen terwijl ze hun profylactische BPA maximaal 7 dagen blijven gebruiken
- \* Werkzaamheidsperiode met fitusiran van 6 maanden waarin patiënten elke maand 80 mg fitusiran ontvangen als profylactische behandeling

De aanvangsperiode van 1 maand en de werkzaamheidsperiode van 6 maanden vormen samen de behandelperiode met fitusiran.

Bloedingsepisoden en tijdens het onderzoek toegediende doses BPA's worden genoteerd in een eDiary. Daarnaast worden gegevens over de veiligheid, kwaliteit van leven, farmacodynamiek en farmacokinetiek verzameld.

Na de screenings- en profylaxeperiodes worden alle patiënten 7 maanden lang met fitusiran behandeld, waarin ze 7 subcutane injecties met fitusiran zullen ontvangen. Omdat het volledige PD-effect van fitusiran niet wordt bereikt tot ongeveer 28 dagen na toediening van de eerste dosis, wordt de werkzaamheid beoordeeld tijdens de laatste 6 maanden van de behandelingsperiode met fitusiran (dag 29 t/m maand 7).

Gedurende het onderzoek kunnen patiënten on-demand worden behandeld voor

doorbraakbloedingen met BPA's.

De veiligheid en algehele uitvoering van het onderzoek worden bewaakt door een onafhankelijke Data Monitoring Committee (DMC). De DMC voert regelmatig controles van gegevens uit tijdens het verloop van het klinisch onderzoek en op ad-hocbasis ter controle van nieuwe gegevens over de veiligheid zoals gedefinieerd in de DMC Charter voor dit klinisch onderzoek.

Patiënten die het onderzoek afmaken, komen mogelijk in aanmerking voor een open-label uitbreidingsonderzoek. Van de patiënten die zich niet in het uitbreidingsonderzoek inschrijven, worden de AT-activiteitsniveaus maandelijks gemonitord na de laatste dosis fitusiran totdat de activiteitsniveaus terugkeren naar circa 60% volgens het centraal laboratorium of naar inzicht van de onderzoeker in overleg met de medische monitor van het onderzoek.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Diagnose en belangrijkste toelatingscriteria** Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij mannelijke patiënten met ernstige hemofilie A of B met inhibitoren, in de leeftijd van > 12 jaar, die ten minste 6 maanden voorafgaand aan screening een profylactische behandeling met BPA's voorgeschreven hebben gekregen. Diagnose van ernstige hemofilie A of B wordt gebaseerd op metingen van een centraal laboratorium of in medische dossiers vastgelegd FVIII-niveau < 1% of FIX-niveau > 2%. Patiënten met inhibitoren moeten on-demand BPA's hebben gebruikt voor het beheersen van bloedingsepisoden gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan screening, en moeten voldoen aan een van de volgende criteria van de resultaten van het Nijmegen-Bethesda assay: 1) Inhibitortiter van > 0,6 BU/ml bij screening OF 2) Inhibitortiter van < 0,6 BU/ml bij screening met in medisch dossier vastgelegde 2 opeenvolgende titers > 0,6 BU/ml, OF 3) Inhibitortiter van <0,6 BU/ml bij screening met in medisch dossier vastgelegde anamnestic respons. Er zijn ten minste 2 bloedingsepisoden waarvoor een behandeling met BPA was vereist in de 6 maanden voorafgaand aan screening vereist. **Onderzoeksproduct, dosis en wijze van toediening** Fitusiran is een subcutaan toegediende aan GalNAc geconjugeerde siRNA gericht tegen in de lever tot expressie gebrachte AT-mRNA (messenger-RNA). Patiënten ontvangen maandelijks een open-label SC-injectie van 80 mg fitusiran, gedurende in totaal 7 maanden; de dosering begint op dag 1 van de behandelperiode. Referentietherapie, dosis en wijze van toediening Tijdens de profylaxeperiode met BPA blijven patiënten profylactisch BPA gebruiken als behandeling voor hemofilie volgens een schema dat overeenkomt met de aanbevelingen volgens goedgekeurd voorschrift, dat eventueel kan worden aangepast aan de individuele patiëntrespons en is ontworpen om spontane bloedingen te verminderen. De arts bepaalt de dosis en wijze van toediening; beheersing van bloedingsepisoden vindt plaats volgens de plaatselijke standaardpraktijken voor episodisch gebruik van BPA's, en naar oordeel van de onderzoeker. Patiënten blijven BPA profylactisch ontvangen gedurende de eerste 7 dagen van de aanvangsperiode. Vervolgens worden doorbraakbloedingen on-demand behandeld met BPA, indien vereist en volgens de richtlijnen voor het beheersen van bloedingsepisoden. Duur van de behandeling De behandeling met fitusiran duurt 7 maanden. De geschatte totale onderzoeksduur, inclusief screening, voor elke patiënt is maximaal 15 maanden voor patiënten die deelnemen aan het uitbreidingsonderzoek. De geschatte totale onderzoeksduur kan tot 21 maanden zijn voor patiënten die niet deelnemen aan het uitbreidingsonderzoek vanwege de vereiste van 6 extra follow-upmaanden voor monitoring van AT-niveaus.

## **Inschatting van belasting en risico**

zie schedule of event in het protocol en sectie intervention hierboven

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Alnylam Pharmaceuticals Inc.

300 Third Street  
Cambridge MA 02142  
US

### **Wetenschappelijk**

Alnylam Pharmaceuticals Inc.

300 Third Street  
Cambridge MA 02142  
US

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## **Deelname eisen**

### **Leeftijd**

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen**

## **(Inclusiecriteria)**

Iedere patiënt moet voldoen aan elk van de onderstaande inclusie criteria om in aanmerking te komen om mee te doen aan de studie:

1. Mannen =12 jaar oud.
2. Ernstige hemofilie A of B zonder remmers bewezen door:
  - a. Een centrale laboratorium meting of gedocumenteerd medisch dossier dat bewijst dat FVIII <1% of FIX level =2% tijdens Screening.
3. Een minimum van 6 bloedingsepisodes waarbij bypass middel behandeling noodzakelijk was tijdens de laatste 6 maanden voorafgaand aan Screening
4. Moet voldoen aan de definitie van een \*remmer patient\* zoals onderstaand:  
Op aanvraag gebruik van bypass middelen om bloedingsepisodes te beheersen for minstens de laatste 6 maanden voor screening, en voldoet aan een van de volgende Nijmegen-modificeerde Bethesda assay resultaten criteria:
  - \* Remmer titer van <0.6 BU/mL tijdens Screening, of
  - \* Remmer titer van <0.6 BU/mL tijdens Screening met bewijs medische gegevens van 2 achtereenvolgende titers =0.6 BU/mL, of
  - \* Remmer titer van <0.6 BU/mL tijdens Screening met bewijs medische gegevens van een anamnestic respons;
5. Voorgeschreven profylax behandeling (gedocumenteerd in de medische of apotheek gegevens) voor hemofilie met BPA\*s voor minstens 6 maanden voorafgaand aan Screening; het regime moet consequent zijn met de goedgekeurde voorgeschreven informatie voor het product of lokale aanbevelingen, dat aanpassingen toelaat voor individuele patiënt reacties, en ontworpen is om spontane bloedingsepisodes te verminderen.
6. Vasthoudend aan de voorgeschreven profylactische therapie voor minstens 6 maanden voorafgaand aan Screening per beoordeling van de onderzoeksarts.
7. Bereid en in staat om te voldoen aan de studie vereisten, schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en geïnformeerde instemming in het geval van patiënten jonger dan de legale instemmingsleeftijd, per lokale en nationale wetgeving.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Elk patiënt moet niet voldoen aan elk van de volgende exclusie criteria om in aanmerking te komen om mee te doen aan de studie:

1. Bekende co-bestaande bloedingsstoornissen anders dan Hemofilie A of B, ie, De ziekte van Willebrand, extra factor tekortkomingen, of trombocytenaandoeningen
2. Huidig gebruik van deelname aan immuun tolerantie inductietherapie (ITI)
3. AT-activiteit <60% tijdens Screening, bepaald door het centrale laboratorium meting
4. Aanwezigheid van klinisch significante leverziekte, of zoals aangegeven door een van de onderstaande condities:
  - a. INR >1.2;
  - b. ALT en/of AST >1.5× bovenste limiet van normaal referentiewaarden (ULN);
  - c. Totaal bilirubine >ULN (>1.5 ULN in patiënte met het syndroom van Gilbert);

- d. Historie van portaal hypertensie, slokdarmvarices, of hepatische encefalopathie;
- e. Aanwezigheid van ascites door fysieke examen
5. Hepatitis C virus antilichaam positief, behalve patiënten met een historie van HCV infectie die zowel voldoen aan conditie a en b:
  - a. Curatieve behandeling voltooid minstens 12 weken voorafgaand aan studie start en aanhoudend virologische respons heeft bereikt dat gedocumenteerd is door een negatieve HCV RNA tijdens Screening, of als ze een spontaan gewiste infectie hebben dat gedocumenteerd is door een negatieve HCV RNA tijdens Screening.
  - b. Geen bewijs van levercirrose volgens een van de volgende beoordelingen:
    - \* FibroScan <12.5 kPa (indien beschikbaar), of
    - \* FibroTest score <0.75 en APRI <2 (indien FibroScan onbeschikbaar)
6. Aanwezigheid van acute Hepatitis, ie, Hepatitis A, Hepatitis E.
7. Aanwezigheid van acute of chronisch hepatitis B infectie (IgM anti-HBc antilichaam positief of HBsAg positief)
8. Bloedplaatjes telling =100,000/ $\mu$ L.
9. Aanwezigheid van acute infectie tijdens Screening.
10. Bekend Hiv-positief met CD4 telling <200 cells/ $\mu$ L.
11. Geschat glomerulaire filtratiesnelheid =45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (gebruikmakend van de Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formule).
12. Co-bestaande trombofiele stoornis, bepaald door de aanwezigheid van een van de onderstaande geïdentificeerd bij het centrale laboratorium (of via resultaten in het verleden, indien beschikbaar):
  - a. FV Leiden (homozygoot or heterozygoot)
  - b. Protein S tekort
  - c. Protein C tekort
  - d. Protrombine mutatie (G20210A; homozygoot or heterozygoot)
13. Historie van antoforfolipide antilichaam syndroom.
14. Historie van arteriële of veneuze trombo-embolie, arteriële fibrillatie, significante klepziekte, hartinfarct, keelonsteking, tijdelijke ischemische aanval, of beroete. Patiënten die een trombose hebben gehad geassocieerd met inwendig veneus toegang mogen meedoen.
15. Had een kwaadaardigheid binnen 2 jaar, behalve voor basale of squameuze cel carcinoom van de huid dat succesvol is behandeld.
16. Iedere conditie (bv. medische zorg), die naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt voor dosering op dag 1, of dat zou kunnen interfereren met de naleving van innemen van studiemedicatie, veiligheid van de patiënt en/of deelname van de patiënt bij het afmaken van de behandelperiode van de studie. Dit omvat significant actief en slecht gecontroleerde (onstabiel) cardiovasculaire, neurologische, gastro-intestinale, endocriene, nier of psychiatrische stoornissen on-gerelateerd aan hemofilie geïdentificeerd door belangrijke laboratoriumafwijkingen of medische geschiedenis.
17. Tijdens Screening, anticipeerde behoefte van ingrepen tijdens de studie of geplande operaties die plaatsvinden tijdens de studie.
18. Voltooing van een chirurgische procedure binnen 14 dagen voorafgaand aan Screening, of van de huidig ontvangende bypass middel infusie voor postoperatieve hemostase.
19. Geschiedenis van meerdere medicijn allergieën of geschiedenis van allergische reacties of een oligonucleotide of GalNAc.
20. Ontoereikend veneuze toegang, bepaald door de onderzoeker, zodat bloed afgenomen kan worden nodig volgens het studieprotocol.

21. Historie van intolerantie voor onderhuidse injecties.
22. Huidig of toekomstige deelname aan andere klinische studies, die gepland staan tijdens deze studie, waarbij een experimenteel product is betrokken anders dan fitusiran of onderzoeksapparaat; om mee te doen aan deze studie wordt de patiënt geacht minstens 30 dagen gestopt te zijn met het experimenteel product (of 5x de halveringswaarde van het experimenteel product, welke langer is) voorafgaand aan de dosering op dag 1
23. Huidig of voorafgaande deelname in een gentherapie onderzoek.
24. Geschiedenis van misbruik van alcohol binnen 12 maanden voorafgaand aan Screening. Alcohol misbruik is gedefinieerd als reguliere wekelijkse inname van meer dan 14 eenheden (eenheid: 1 glas wijn [ongeveer 125 mL] = 1 mate van stere drank (ongeveer 1 vloeistof pond) = \* pint bier [ongeveer 284 mL]).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Preventie               |

### Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 2                    |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Fitusiran    |
| Generieke naam: | ALN-AT3SC    |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen

Datum: 17-05-2018

Soort: Eerste indiening

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  | EUCTR2016-004087-19-NL |
| CCMO     | NL63089.000.18         |