

Een fase 3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van fitusiran bij patiënten met hemofilie A of B zonder remmende antilichamen tegen Factor VIII of IX

Gepubliceerd: 26-03-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

1.3. Achtergrond studieopzet Het ATLAS-A/B onderzoek (ALN_AT3SC-004) is een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, open-label fase 3 onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van fitusiran bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46599

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATLAS ALN-AT3SC-004

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

Doelstellingen

Primair

* Beoordelen van de werkzaamheid van fitusiran in vergelijking met behandeling met factorconcentraten on-demand, bepaald aan de hand van de frequentie van bloedingsepisoden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair

* Beoordelen van de werkzaamheid van fitusiran in vergelijking met behandeling met factorconcentraten on-demand, bepaald aan de hand van:

- de frequentie van spontane bloedingsepisoden
- de frequentie van gewrichtsbloedingen
- 'health-related quality of life' (HRQOL) bij patiënten * 17 jaar

* Bepalen van de frequentie van bloedingsepisoden tijdens de aanvangsperiode

* Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van fitusiran

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een fase 3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van fitusira ... 4-05-2025

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.

Doel van het onderzoek

1.3. Achtergrond studieopzet

Het ATLAS-A/B onderzoek (ALN_AT3SC-004) is een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, open-label fase 3 onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van fitusiran bij patiënten met hemophilia A of B zonder remmende antilichamen tegen FVIII of FIX wie momenteel worden behandeld met factorconcentraten on-demand.

Het hoofddoel is het beoordelen van de werkzaamheid van fitusiran op het voorkomen of verminderen van bloedingsepisoden. Secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de werkzaamheid van fitusiran op: het aantal en type bloedingsepisoden; HRQOL; en het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van fitusiran. Blindering wordt voor deze studie niet uitvoerbaar geacht omdat de verschillen tussen iedere behandelingsgroep niet kunnen worden geblindeerd. De open-label, gerandomiseerde opzet van de studie wordt gerechtvaardigd omdat het veiligheidstoezicht van theoretische risico's zoals transaminitis of trombose objectief kan worden geverifieerd met behulp van laboratoriumonderzoek of objectieve visualisatie, zoals ultrasound of CT. Daarom is het niet nodig het veiligheidstoezicht van de bestudeerde populatie te blinderen. Het primaire eindpunt van de studie is de Annualized Bleeding Rate (ABR) tijdens de werkzaamheidsperiode van fitusiran (Dag 29 tot EOS). 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 of ouder; 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 [4]. Een vergelijkbaar onderzoek bij hemofiliepatiënten met remmers (ALN-AT3SC-003) wordt tegelijkertijd uitgevoerd met dit onderzoek. Om vooringenomenheid tegen te gaan zullen patiënten met behulp van gestratificeerde randomisatie worden toegewezen aan fitusiran (fitusiran behandelingsgroep; N=80) of factorconcentraten on-demand (on-demand groep; N=40). 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. Werkzaamheid van fitusiran zal worden beoordeeld gedurende de overgebleven 8 maanden van het onderzoek (Dag 29 tot Maand 9). In het geval van doorbraakbloedingen zal het gebruik van factorconcentraten on-demand worden toegestaan over de gehele duur van het onderzoek (zie Sectie 6.3.1).

Onderzoeksopzet

Een fase 3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van fitusiran bij patiënten met hemofilie A of B met remmende antilichamen tegen factor VIII of IX

Onderzoeksopzet

Het ATLAS-A/B-onderzoek (ALN-AT3SC-004) is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, 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 zonder remmende antilichamen tegen factor VIII (FVIII) of factor IX (FIX) die geen profylaxebehandeling ontvangen. Patiënten die in aanmerking komen, worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar:

- * Behandelgroep met fitusiran: maandelijkse subcutane profylaxetoediening van 80 mg fitusiran, met gebruik van factorconcentraten on-demand voor de behandeling van bloedingsepisoden

- * Groep met behandeling on-demand: toediening van factorconcentraten on-demand voor de behandeling van doorbraakbloedingen

Gebruik van factorconcentraten on-demand is gedefinieerd als het gebruik van deze concentraten wanneer dit nodig is voor bloedingsepisoden, en niet volgens een regelmatig schema dat is bedoeld om spontane bloedingen te voorkomen. Gedurende het onderzoek kunnen patiënten in de behandelgroep met fitusiran on-demand met factorconcentraten worden behandeld voor doorbraakbloedingen, indien van toepassing.

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

Alle patiënten worden in totaal 9 maanden behandeld; patiënten die zijn

gerandomiseerd aan de behandelgroep met fitusiran ontvangen in totaal 9 subcutane injecties met fitusiran. 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 resterende 8 maanden van het onderzoek (dag 29 t/m maand 9).

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 uit zowel de behandelgroep met fitusiran als de groep met behandeling on-demand die het onderzoek afmaken, komen mogelijk in aanmerking voor een open-label uitbreidingsonderzoek. Na de laatste dosis fitusiran wordt van de patiënten in de behandelgroep met fitusiran die zich niet in het uitbreidingsonderzoek inschrijven het AT-activiteitsniveau maandelijks gemonitord totdat het activiteitsniveau terugkeert 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 zonder inhibitoren (gedefinieerd als inhibitortiter van $< 0,6$ BU/ml op de Nijmegen-Bethesda assay bij screening) in de leeftijd van > 12 jaar, die ten minste 6 bloedingsepisoden hebben gehad waarvoor een on-demand-behandeling met factorconcentraten was vereist in de 6 maanden voorafgaand aan screening. 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 $> 2\%$. **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 die zijn gerandomiseerd naar de behandelgroep met fitusiran ontvangen gedurende in totaal 9 maanden een maandelijks SC-injectie van 80 mg open-label fitusiran; de dosering begint op dag 1 van de behandelperiode. Referentietherapie, dosis en wijze van toediening Patiënten in de groep voor behandeling on-demand ontvangen on-demand (ter beoordeling van de onderzoeker) een behandeling met factorconcentraten voor het behandelen van bloedingsepisodes, vanaf dag 1 tot het einde van het onderzoek. In het protocol wordt begeleiding van patiënten in de behandelgroep met fitusiran aanbevolen voor het gebruik van verlaagde aanvangsdoses factorconcentraten voor de behandeling van doorbraakbloedingen tijdens de werkzaamheidsperiode met fitusiran. Duur van de behandeling De behandeling met fitusiran duurt 9 maanden. De geschatte totale onderzoeksduur voor elke patiënt is maximaal 11 maanden voor patiënten die deelnemen aan het uitbreidingsonderzoek en patiënten in de groep voor behandeling on-demand, inclusief screening. De totale onderzoeksduur kan tot 17 maanden zijn voor patiënten in de behandelgroep met fitusiran 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)

5.1. Inclusie Criteria

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.
 - b. Op aanvraag gebruik van factorconcentraatbehandeling om bloedingsepisodes te beheren for minstens de laatste 6 maanden voor screening, en voldoet aan elk van de volgende criteria:
 - * Nijmegen gemodificeerd Bethasda assay remmer titer van <0.6 BU/mL tijdens Screening
 - * Geen gebruik van overbruggingsmiddelen om bloedingsepisodes te behandelen for minstens 6 maanden voorafgaand aan Screening
 - * Geen historie van immuun tolerantie inductietherapie binnen de laatste 3 jaar voorafgaand aan Screening
3. Een minimum van 6 bloedingsepisodes waarbij factorconcentraatbehandeling noodzakelijk was tijdens de laatste 6 maanden voorafgaand aan Screening
4. 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)

5.2. Exclusie Criteria

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 factorconcentraten die als regulier profylaxe worden toegediend en ontworpen om spontane bloedingsepisodes te voorkomen.
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 patience 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 patienten 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
7. Aanwezigheid van acute of chronisch hepatitis B infectie (IgM anti-HBc antilichaam positief of HBsAg positief)
8. Bloedplaatjes telling =100,000/ μ L
9. Aanwezigheid van acute infectie tijdens
10. Bekend HIV positief met CD4 telling <200 cells/ μ L
11. Geschat glomerulaire filtratiesnelheid =45 mL/min/1.73m² (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 additionele factor 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 proef

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
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fitusiran (INN)
Generieke naam:	ALN-AT3SC

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
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	EUCTR2016-001464-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03417245
CCMO	NL63022.000.18