

Een fase I/II, open-label, ongecontroleerd multicentrisch onderzoek met enkelvoudige dosis en toenemende dosering naar een adeno-geassocieerde virale vector met een codon geoptimaliseerd menselijk factor-IX-gen (AAV5-hFIX) dat wordt toegediend aan volwassen patiënten met een ernstige of matig-ernstige vorm van hemofilie B

Gepubliceerd: 20-08-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de veiligheid van systemische toediening van AAV5-hFIX, een adeno geassocieerde virale vector met een codon-geoptimaliseerd menselijk FIX-gen, aan volwassen patiënten met een ernstige of matig...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46967

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase I/II onderzoek naar AAV5-hFIX in hemofilie B

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Bloederziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: uniQure biopharma B.V.

Overige ondersteuning: uniQure biopharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: factor IX, genetische Vectoren, hemofilie B, volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel zal worden beoordeeld op basis van bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

- Het onderzoeken van het effect van AAV5-hFIX op het niveau van de FIX-activiteit.
- Het onderzoeken van het effect van AAV5-hFIX op het gebruik van FIX-vervangende therapie.
- Het onderzoeken van het effect van AAV5-hFIX op bloedingsepisodes.
- Het onderzoeken van het effect van AAV5-hFIX op parameters voor de kwaliteit van leven.

Veiligheid

- Het monitoren van shedding (verspreiding) van de vector in verschillende lichaamssubstanties (d.w.z. vloeistoffen/uitscheidingsproducten)
- Het monitoren van de immuunrespons op AAV5-capside-eiwitten in reactie op AAV5-hFIX.
- Het monitoren van de immuunrespons op FIX-eiwit na toediening van AAV5-hFIX.
- Het onderzoeken van het effect van AAV5-hFIX op ontstekingsmarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling voor hemofilie B in de westerse wereld bestaat uit intraveneuze infusen van recombinant FIX concentraten op het moment van een bloeding ("on demand" therapie). Dit is zeer effectief voor het stoppen van bloedingen, maar kan spontane bloedingen of chronische schade die ontstaat na een bloeding niet voorkomen. Bij patiënten met ernstige hemofilie B, kunnen spontane bloedingen drastisch worden verminderd wanneer plasma FIX niveaus continu worden gehandhaafd op of boven 1% van de normale waarde (0.01 IU / ml) door profylactische toediening van FIX eiwit. Echter, de relatief korte halfwaardetijd van hFIX maakt frequente intraveneuze toediening van FIX concentraten (2-3 keer per week) noodzakelijk om de minimum waarde van $\geq 1\%$ te handhaven. Frequentie intraveneuze injecties zijn invasief, onhandig en zeer problematisch voor kinderen. Omdat profylaxe het risico op spontane bloedingen kan verminderen en kan bijdragen tot het verminderen of voorkomen van gewrichtsschade, is dit de zorgstandaard aan het worden in landen met toegang tot adequate hoeveelheden stollingsfactorconcentraten. Voor de Westerse landen, is de zorgstandaard om profylaxe te beginnen vanaf 1 jaar, of na de eerste gewrichtsbloeding.

De behandeling door regelmatige profylactische intraveneuze injecties is niet curatief en is zeer veeleisend. Om de regelmatige injecties makkelijker te maken, kan een port-a-cath geïmplantéerd worden onder de huid, meestal in de borst. Het gebruik van port-a cath heeft profylactische behandeling gemakkelijker gemaakt omdat zij veneuze toegang verstrekken, maar deze apparaten zijn ook geassocieerd met een risico op bacteriële infecties.

Ongeveer 3-5% van de patiënten met ernstige hemofilie B ontwikkelen alloantilichaam inhibitors die het effect kunnen neutraliseren van zowel recombinant en plasma-afgeleide toegediende FIX. Inhibitor ontwikkeling wordt

beschouwd als het meest ernstige probleem in de huidige hemofiliezorg, omdat het de effectiviteit van de behandeling beïnvloedt, de kans op gewrichtsaandoeningen verhoogt, de kosten van hemofiliezorg verhoogt, en leidt tot verhoogde morbiditeit.

Therapietrouw neemt sterk af wanneer patiënten de tienerjaren bereiken. 41% van de patiënten meldt dat ze niet altijd hun voorgeschreven behandelregime volgen. Dit is van grote zorg gezien het feit dat enkel 1-2 bloedingen al kunnen leiden tot progressieve, onomkeerbare gewrichtsziekte.

De last van de ziekte is hoog, zowel voor de individuele patiënt en hun familie als voor de samenleving. Patiënten zijn misschien niet in staat om deel te nemen aan bepaalde activiteiten (bijv. contactsporten), en kunnen langdurige beperkingen ondervinden in mobiliteit en functionaliteit hetgeen kan leiden tot afwezigheid van school of werk. Problemen met maatschappelijke participatie en integratie kunnen zich voordoen, in het bijzonder wanneer kinderen opgroeien. Hemofiliepatiënten hebben minder kans op een full-time dienstverband en arbeidsongeschiktheid komt vaker voor.

Leven met hemofilie kan een duidelijke invloed hebben op het geestelijk welzijn, met name onder jongeren, en tekenen van depressie zijn niet ongewoon. De economische last voor de samenleving is aanzienlijk. Hemofiliepatiënten krijgen gemiddeld 2-3 keer meer gezondheidszorg dan een gemiddelde inwoner in de ontwikkelde landen. Het beschreven gebruik van FIX vervangende therapie varieert sterk in de nationale economieën, zelfs onder de rijkste landen. Trends suggereren dat het gerapporteerde FIX-gebruik toeneemt met een toenemende economische draagkracht, en dat deze is toegenomen in de tijd. Trends suggereren ook dat de consumptie van FIX met een hogere snelheid is toegenomen in landen met een hoog gemiddeld inkomen. Echter, ongeveer 70-80% van de hemofilie B populatie op de wereld, vooral in de ontwikkelingslanden, krijgt een inadequate of helemaal geen behandeling wegens het niet beschikbaar zijn van en / of het onbetaalbaar zijn van de factorconcentraten.

Somatische gentherapie voor hemofilie B biedt de mogelijkheid om de ernst van de ziekte te verschuiven van een ernstig fenotype naar een matig of mild fenotype door continue endogene productie van FIX na een enkele toediening van de vector, vooral omdat een kleine stijging van de circulerende FIX het fenotype aanzienlijk kan verbeteren.

Pre-klinische gegevens suggereren dat intraveneuze toediening van AAV5-hFIX het lichaam in staat stelt om langdurig FIX te produceren, en dat een dergelijke toediening niet geassocieerd is met significante veiligheidsproblemen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken van de veiligheid van systemische toediening van AAV5-hFIX, een adeno geassocieerde virale vector met

een codon-geoptimaliseerd menselijk FIX-gen, aan volwassen patiënten met een ernstige of matig-ernstige vorm van hemofilie B.

De secundaire doelen betreffen de werkzaamheid en veiligheid van systemische toediening van AAV5-hFIX aan volwassen patiënten met een ernstige of matig-ernstige vorm van hemofilie B.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, ongecontroleerd onderzoek met enkelvoudige dosis en oplopende dosering. Het onderzoek bestaat uit twee cohorten met elk 5-7 proefpersonen. Elke proefpersoon krijgt een enkelvoudige dosis van het onderzoeksmiddel (AAV5-hFIX) en wordt vervolgens 5 jaar gevolgd wat betreft veiligheid en werkzaamheid op basis van FIX concentraties, bloedingspatronen en gebruik van FIX-vervangende therapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksmiddel (Investigational Medicinal Product - IMP), AAV5-hFIX, wordt eenmalig toegediend als intraveneuze infusie. Proefpersonen worden ingedeeld in een van de twee cohorten waarin de volgende doseringen gepland zijn: - Cohort 1 (5 proefpersonen): AAV5-hFIX 5×10^{12} gc/kg - Cohort 2 (5-7 proefpersonen): AAV5-hFIX 2×10^{13} gc/kg

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de studie zijn er, per proefpersoon, 35 reguliere studie bezoeken aan de kliniek gepland. Als de onderzoeksarts, of de proefpersoon, dit noodzakelijk acht kunnen er aanvullende bezoeken worden gepland. Ook zullen er aanvullende bezoeken zijn tijdens het afbouwen en na het stoppen van de preventieve FIX-substitutietherapie.

Tijdens elk bezoek zal de proefpersoon de arts/onderzoeker zien, zullen bijwerkingen en medicatie genoteerd worden, zal er een lichamelijk onderzoek plaatsvinden, zullen bloeddruk/pols/ temperatuur gemeten worden, zullen er bloedafnames plaatsvinden, en zal er een gesprek plaatsvinden betreffende de data die de proefpersoon heeft ingevuld in zijn elektronisch dagboek tussen de verschillende bezoeken.

Tijdens sommige van deze bezoeken zal er tevens een uitvoerig gewrichtsonderzoek plaatsvinden, en zal de proefpersoon gevraagd worden een gezondheidsgerelateerde vragenlijst over de kwaliteit van leven in te vullen. In de eerste 12 weken na de infusie zal de proefpersoon de kliniek twee keer per week bezoeken; een van deze bezoeken zal enkel een afspraak zijn voor bloedafname om leverenzymen en Factor IX-activiteitsniveau te monitoren (deze bezoeken zijn gemarkeerd met *b* in het protocol en ICF). Met deze bezoeken meegerekend zijn er, per proefpersoon, in totaal 47 studie bezoeken aan de kliniek gepland tijdens de studie.

De volgende mogelijke risico's/bijwerkingen kunnen optreden na toediening van AAV5-hFIX:

- * Er bestaat een risico op AAV5-hFIX infusiegerelateerde bijwerkingen.
- * De intraveneuze toediening van AAV5-hFIX kan tot verhoogde leverenzym waarden leiden.
- * Na het intraveneuze infuus wordt de AAV-vector in het lichaam verspreid en zou deze eventueel ook in andere cellen dan de levercellen terecht kunnen komen.
- * Er is een risico dat er in het immuunsysteem antistoffen aanwezig zijn tegen de AAV5-vector. Daarnaast bestaat er een risico dat het lichaam antistoffen tegen de AAV5-vector gaat produceren na het AAV5-hFIX-infuus en dat deze antistoffen niet zullen verdwijnen.
- * Er bestaat een risico dat het immuunsysteem antistoffen gaat ontwikkelen tegen de door het lichaam geproduceerde factor IX (FIX).
- * Als te snel na de AAV5-hFIX-dosering gestopt wordt met substitutietherapie bestaat er een risico op bloedingen.
- * Tijdens de studiebezoeken worden er bloedmonsters afgenomen, bij het nemen van bloedmonster, bestaat er een risico op; blauwe plekken op de afnamelocatie, een pijnlijk gevoel, mogelijk bloedingen, duizeligheid en/of flauwvallen, en er bestaat een kleine kans op een infectie.

De onderzoeksarts en het onderzoeksteam hebben in de loop van deze studie regelmatig contact met de proefpersoon en zullen de proefpersoon nauwlettend in de gaten houden. Er is echter geen garantie dat de proefpersoon ook daadwerkelijk profijt van deze studie zal hebben. Indien deze studie positieve resultaten oplevert, kan dit de eerste stap zijn om dit product ter beschikking te stellen aan alle patiënten met hemofilie B.

Contactpersonen

Publiek

uniQure biopharma B.V.

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105BP
NL

Wetenschappelijk

uniQure biopharma B.V.

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105BP

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)

1. Mannelijk

2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar

3. Patiënten met congenitale hemofilie B met een van de volgende classificaties:

- Bekende ernstige FIX-deficiëntie met FIX-activiteitsniveau in plasma van $< 1\%$ en een ernstig bleedingsfenotype die als volgt is gedefinieerd:

o Ondergaat op dit moment profylactisch FIX-vervangende therapie vanwege een voorgeschiedenis van bloedingen; of

o Ondergaat op dit moment een *on-demand* FIX-vervangende behandeling in het kader van huidige frequente bleedingsepisoden of een voorgeschiedenis daarvan, gedefinieerd als vier of meer bleedingsepisoden in de afgelopen 12 maanden of chronische hemofiele artropathie (pijn, gewrichtsdestructie en verlies van bewegingsbereik) in een of meerdere gewrichten.

- Bekende matig-ernstige FIX-deficiëntie met FIX-activiteitsniveau in plasma tussen $\geq 1\%$ en $< 2\%$ en een ernstig bleedingsfenotype die als volgt is gedefinieerd:

o Ondergaat op dit moment profylactisch FIX-vervangende therapie vanwege een voorgeschiedenis van bloedingen; of

o Ondergaat op dit moment een *on-demand* FIX-vervangende behandeling in het kader van huidige frequente bleedingsepisoden of een voorgeschiedenis daarvan, gedefinieerd als vier of meer bleedingsepisoden in de afgelopen 12 maanden of chronische hemofiele artropathie (pijn, gewrichtsdestructie en verlies van bewegingsbereik) in een of meerdere gewrichten.

4. Meer dan 150 eerdere blootstellingsdagen aan behandeling met FIX-eiwit.

5. Aanvaarden van het gebruik van een condoom tijdens geslachtsgemeenschap in de eerste drie maanden na dat het onderzoeksmiddel wordt toegediend of totdat AAV5 niet meer aanwezig is in het sperma na een periode van 75 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel, aangetoond door het centrale laboratorium op basis van negatieve uitslagen van ten minste 3 achtereenvolgende spermamonsters (dit criterium geldt ook voor

proefpersonen die chirurgisch zijn gesteriliseerd).

6. Na ontvangst van mondelinge en schriftelijke informatie over het onderzoek, heeft de proefpersoon schriftelijk toestemming verleend voordat er handelingen in het kader van het onderzoek worden verricht.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een positieve FIX-remmer test
2. Positieve FIX-remmers test bij het screenings bezoek (bepaling door het lokale laboratorium)
3. Neutraliserende antilichamen tegen AAV5 bij het screenings bezoek (bepaling door het centrale laboratorium)
4. Laboratoriumuitslagen bij bezoek het screenings bezoek (bepaling door het centrale laboratorium):
 - a. ALAT > 2 keer de bovengrens van normaal
 - b. ASAT > 2 keer de bovengrens van normaal
 - c. totaal bilirubine > 2 keer de bovengrens van normaal
 - d. AF > 2 keer de bovengrens van normaal
 - e. creatinine > 1,5 keer de bovengrens van normaal
5. Positieve serologische hiv-test bij het screenings bezoek, niet onder controle gebracht met antivirale behandeling zoals blijkt uit CD4+-telling van ≥ 200 per μL of een virale belasting van >200 kopieën per mL (bepalingen door het centrale laboratorium).
6. Actieve infectie met het hepatitis B- of C-virus zoals blijkt uit positieve tests op respectievelijk HBsAg (Hepatitis B surface Antigen), HBeAg (Hepatitis B extracellular Antigen), HBV-DNA (Hepatitis B Virus DeoxyriboNucleic Acid) of HCV-RNA (Hepatitis C Virus RiboNucleic Acid) bij het screenings bezoek (bepalingen door het centrale laboratorium).
7. Voorgeschiedenis van blootstelling aan hepatitis B of C, op dit moment onder controle met antivirale behandeling.
8. Een andere stollingsziekte dan hemofilie B.
9. Trombocytopenie, gedefinieerd als een trombocytentelling onder $50 \times 10^9 / \text{L}$, bij het screenings bezoek (bepaling door het centrale laboratorium)
10. Body-mass index < 16 of $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
11. Geplande operatie in de eerste 6 maanden na toediening van het onderzoeksmiddel in het onderhavige onderzoek.
12. Eerder arterieel of veneus-trombotisch voorval (bijv. acuut myocardinfarct, cerebrovasculaire ziekte en veneuze trombose).
13. Actieve, ernstige infectie of een andere significante gelijktijdige, medische aandoening die niet onder controle is, waaronder een nier- of leveraandoening, een hematologische, gastro-intestinale, endocriene, pulmonale, neurologische, cerebrale of psychische aandoening, alcoholisme, afhankelijkheid van geneesmiddelen/drugs of een andere psychologische stoornis die naar het oordeel van de onderzoeker interfereert met het vermogen van de proefpersoon om zich te houden aan de procedures van het protocol of met de mate van tolerantie voor het onderzoeksmiddel.
14. Bekende significante medische aandoening waaronder diffuse intravasale stolling,

fibrinolyse en leverfibrose, die naar het oordeel van de onderzoeker de interpretatie van de veiligheids- of werkzaamheidsgegevens kan doorkruisen of beperken, dan wel tot verwarring kan leiden.

15. Bekende voorgeschiedenis van een allergische reactie of anafylaxe op FIX-producten.

16. Bekende, niet onder controle gebrachte allergische aandoeningen of allergie/overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de hulpstoffen van het onderzoeksmiddel.

17. Eerder ondergane gentherapie

18. Behandeling met een onderzoeksmiddel in de 60 dagen voorafgaand aan bezoek 1.

19. Huidige of beoogde deelname aan een ander klinisch interventie-onderzoek met geneesmiddelen of medische hulpmiddelen binnen één jaar na toediening van het onderzoeksmiddel in het onderhavige onderzoek

20. Klinische aanwijzingen/symptomen voor een actieve virale infectie met een helpervirus.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-08-2015
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
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	EUCTR2013-005579-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02396342
CCMO	NL50200.000.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 28-03-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

06-01-2022