

AAV8-gemedieerde Lagedichtheidlipoproteïne Receptor (LDLR) Genvervanging in Personen met Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie (HoFH)

Gepubliceerd: 23-08-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het primaire doel is de veiligheid van toediening met AAV8.TBG.hLDLR te bepalen in deze patiëntenpopulatie. Het tweede doel is de werkzaamheid van LDL-C reductie vast te stellen dat behaald is door AAV8.TBG.hLDLR toediening.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47467

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AAV8.TBG.hLDLR voor FH

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

erfelijke cholesterolverhoging in het bloed

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: REGENXBIO Inc

Overige ondersteuning: National Heart;Lung;and Blood Institute (NHLBI)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AAV8, Genvervanging, HoFH, LDLR

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid van AAV8.TBG.hLDLR toediening bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) bepalen op basis van het aantal gemelde bijwerkingen, veranderingen tijdens lichamelijk onderzoek, en klinische laboratoriumwaarden vastgesteld op verschillende tijdstippen tot 24 weken na vector toediening.

Secundaire uitkomstmaten

2.2 Secundaire doelstellingen

* Om de LDL-C reductie, bereikt met AAV8.TBG.hLDLR toediening, te beoordelen, zoals gedefinieerd door de procentuele verandering in LDL-C op 12 of 18 weken (of 4 weken na het beëindigen van steroïden behandeling) ten opzichte van de uitgangswaarden.

* Om veranderingen in andere lipiden parameters op 12 of 18 weken (of 4 weken na het beëindigen van steroïden behandeling) te vergelijken met de uitgangswaarden, specifiek de percentage verandering in totale cholesterol (TC), niet-HDL-cholesterol (non-HDL-C), HDL-C, triglyceriden (TG) wanneer nuchter, zeer lage dichtheid lipoproteïne cholesterol (VLDL-C), lipoproteïne (a) (Lp (a)), apolipoproteïne B (apoB) en apolipoproteïne A-I (apoA-I).

* Om op lange termijn (tot 104 weken) veiligheid en werkzaamheid na vector toediening vast te stellen.

2.3 Verkennende doelstellingen

- * De immuunrespons tegen de vector toediening vaststellen.
- * Om het metabole mechanisme waardoor LDL-C wordt verminderd door het uitvoeren van LDL kinetische studies voorafgaand aan vector administratie en opnieuw op 12 of 18 weken (of 4 weken na het beëindigen van steroïden behandeling) na vector toediening vast te stellen. De primaire parameter om te evalueren is de fractionele katabole snelheid (FCR) van LDL apoB.
- * Om het percentage van proefpersonen dat verschillende LDL-C drempels bereikt (bijv. LDL-C <200, <130, of <100 mg/dl) na behandeling met AAV8.TBG.hLDLR vast te stellen, gecombineerd met het gebruik van aanvullende behandelingen gedurende de duur van de studie.
- * Om de behoefte aan herinvoering of inleiding van lipide-verlagende therapie te evalueren na de behandeling met AAV8.TBG.hLDLR, inclusief herintroductie en de frequentie van LDL-aferese.
- * Om de behandelingsinteractie tussen PCSK9-remmers en AAV8.TBG.hLDLR (bijv. synergetische LDL-C-reductie) te beoordelen
- * Vermindering in het aantal, de grootte en de omvang van beoordeelbare xanthoma in vergelijking met de uitgangssituatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De correctie van de hypercholesterolemie bij patiënten met HoFH die levertransplantatie ondergingen (Ibrahim et al. 2012, Kucukkartallar et al. 2011) benadrukt het belang van de lever bij het reguleren van de niveaus van circulerende lipiden en lipoproteïnen. Zo kan een gentherapie aanpak die zich richt op het leveren van de juiste transgene naar de lever een haalbare aanpak zijn. Het onderzoeksmiddel is een AAV8 vector die zich uit als het menselijke LDL-receptor transgen onder controle van een leverspecifieke promotor (thyroxine bindend globuline, TBG).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is de veiligheid van toediening met AAV8.TBG.hLDLR te bepalen in deze patiëntenpopulatie. Het tweede doel is de werkzaamheid van LDL-C reductie vast te stellen dat behaald is door AAV8.TBG.hLDLR toediening.

Onderzoeksopzet

Dit is een sequentiële, open-label, enkelvoudige, oplopende dosis studie van AAV8.TBG.hLDLR voor de behandeling van volwassenen met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) met twee mutaties in het LDLR gen.

Het ontwerp maakt gebruik van een half-log toename van de AAV dosis en een formele veiligheidsbeoordeling van de groep met lage dosis voorafgaand aan het verhogen van de dosis.

De studie bestaat uit drie cohorten: standaard "3 + 3" fase 1 dosisescalatie met 3 patiënten per dosis.

De 3 cohorten worden uitgebreid tot 6 patiënten per dosis bij dosis beperkende toxiciteit (dose-limiting toxicity, DLT), met de mogelijkheid om uit te breiden met 3 extra proefpersonen op de aanbevolen dosis om de optimale dosis en de snelheid van de toxiciteit op dat niveau beter te kunnen karakteriseren.

Doseren tussen opeenvolgende proefpersonen binnen een dosis cohort is pas toegestaan nadat de veiligheidsbeoordeling is gedaan tijdens de visite 4 weken post-dosering.

De 3 cohorten worden van elkaar gescheiden door een minimum van 6 weken om een goede beoordeling van de mogelijke toxiciteit op korte termijn en toetsing door het Data Safety Monitoring Board (DSMB) te waarborgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AAV8.TBG.LDLR wordt toegediend als infuus via een perifere ader.

Inschatting van belasting en risico

Potentiele risico's verbonden aan de toediening van AAV8.TBG.hLDLR;
Vector-geïnduceerde hepatitis en hepatotoxiciteit; Andere risico's; Risico's

verbonden aan het terugtrekken van Lipide-verlagende therapie en risico's verbonden aan behandeling met steroïden.
Risico/voordelen beoordeling op basis van alle beschikbare informatie lijken aanvaardbaar, met de potentie op een klinisch significante LDL verlaging gepaard met een relatief lage kans op ernstige toxiciteit.

Contactpersonen

Publiek

REGENXBIO Inc

9712 Medical Center Drive
Rockville MD 20850
US

Wetenschappelijk

REGENXBIO Inc

9712 Medical Center Drive
Rockville MD 20850
US

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. Leeftijd: 18 jaar of ouder;
2. Onbehandelde en / of behandelde LDL-C-spiegels en klinische presentatie in overeenstemming met de diagnose van HoFH;
3. Moleculair gedefinieerde LDLR mutaties in beide allelen;
4. Gelijktijdig toegestaande lipiden verlagende medicatie moet stabiel zijn voor * 4 weken vóór de baseline bezoek en zo blijven tot 18 weken na de vector toediening (of 4 weken na het stoppen van steroïden).

Deze omvatten maar zijn niet beperkt tot: statines, ezetimibe, galzuurbindende harsen, PCSK9 remmers. Patiënten op andere lipideverlagende medicijnen komen in aanmerking voor de studie, maar moeten een wash-out periode van deze medicijnen ondergaan voor een vooraf bepaalde periode.

5. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens screening en baseline-bezoeken een negatieve zwangerschapstest hebben en zijn bereid extra zwangerschapstests te ondergaan tijdens het onderzoek.
6. Seksueel actieve proefpersonen (zowel vrouwen als mannen) moeten bereid zijn om een **medisch geaccepteerde anticonceptiemethode te gebruiken bij screening tot 6 maanden na toediening van de vector.
7. Een baseline serum AAV8 neutraliserende antilichaamtiter * 1:10

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bereid zijn om de volgende lipide verlagende medicijnen uit te wassen voor de vooraf vastgestelde periode: niacine > 250 mg / dag: binnen 6 weken van baseline; fibrates: binnen 4 weken van baseline; Lomitapide: binnen 8 weken van baseline; Mipomersen; binnen 24 weken van baseline.
2. Hartfalen gedefinieerd door de NYHA-classificatie als functionele klasse III met de geschiedenis van ziekenhuisopname(s) binnen 12 weken na het baseline bezoek of de functionele klasse IV.
3. geschiedenis van een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris dat leidt tot ziekenhuisopname, bypassoperatie (CABG), dotterbehandeling (PCI), ongecontroleerde hartritmestoornis, carotis operatie of stentbehandeling, beroerte, TIA, carotis revascularisatie, endovasculaire procedure of chirurgische ingreep binnen 12 weken van baseline bezoek.
4. ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als: > 180 mmHg van systolische bloeddruk, > 95 mmHg van diastolische bloeddruk.
5. ongecontroleerde diabetes gedefinieerd als HbA1c >8.5% of een gemiddelde nuchtere glucose *160 mg/dl.
6. Bekende overgevoeligheid voor prednison.
7. geschiedenis van cirrose of chronische leverziekte gebaseerd op gedocumenteerde histologische evaluatie of niet - invasieve beeldvorming testen.
8. gedocumenteerde diagnose van een van de volgende leverziekten:
Nonalcoholische steatohepatitis (biopsie-bewezen)
alcoholische leverontsteking
auto-immune hepatitis

leverkanker

Primaire biliaire cirrose

primaire scleroserende cholangitis

Wilson's disease

Hemochromatosis

alpha1 anti-trypsine deficiëntie

9. abnormale LFTs bij screening (AST of ALT > 2 x bovengrens voor normal (ULN) en/of totaal bilirubine van > 1.5 x ULN tenzij patiënt een ongeconjugeerde hyperbilirubinemia heeft door het Gilbert syndroom).

10. Hepatitis B vastgesteld door positieve uitslagen voor HBsAg, HBcAs, en/of virale DNA

11. Chronisch actieve hepatitis C zoals vastgesteld door positieve uitslagen voor HCV antistoffen en virale RNA.

12. geschiedenis van alcoholmisbruik binnen 52 weken voorafgaand aan de screeningsvisite.

13. Bepaalde verboden medicijnen bekend als potentieel hepatotoxisch, met name die tot microvesiculaire of macrovesiculaire steatose kunnen leiden. Deze omvatten maar zijn niet beperkt tot: accutane, amiodarone, HAART-therapie, zwaar paracetamol gebruik (2g/dag meer dan 3 keer per week), isoniazide, methotrexaat, tetracyclines, tamoxifen, valproate.

14. Actieve tuberculose, systemische schimmelinfecties of andere chronische infecties

15. De geschiedenis van immunodeficiëntie ziekten, inclusief een positieve HIV test uitslag.

16. Chronische nierinsufficiëntie gedefinieerd als de geschatte AFV < 30 mL/min/1.73m².

17. Geschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar, behalve voor adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinomen, of carcinoma in situ van de baarmoederhals.

18. Vorige orgaantransplantaties.

19. Toediening van een onderzoeksmedicijn binnen 12 weken of 5 halfwaardetijden van de medicijn (ongeacht welke langer is) voorafgaand aan de screening bezoek en tot 52 weken na ontvangst van AAV8.TBG.hLDLR.

20. Een grote chirurgische ingreep dat plaatsvindt minder dan 3 maanden voorafgaand aan de screening bezoek, of een toekomstige geplande chirurgische ingreep binnen 3 maanden na baseline.

21. Ernstige of instabiele medische of psychische omstandigheden die, volgens de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt of zijn succesvolle deelnemen in de studie in gevaar kunnen brengen.

22. Een andere medische aandoening of omstandigheden waardoor het deelname in het onderzoek niet in het belang van de patiënt is.

23. Zijnde medewerker van het onderzoek of een direct familielid van de medewerker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 11-12-2017
Aantal proefpersonen: 2
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-08-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2020
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	EUCTR2016-001446-25-NL
CCMO	NL57533.000.16