

# Het effect van recombinant factor IX-FIAV in in vitro trombinegeneratie in hemofilie A-patiëntensamples.

Gepubliceerd: 04-12-2019 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het verzamelen van bloedsamples van 21 volwassen hemofilie-A-patiënten met en zonder inhiberende FVIII-antilichamen voor biochemische analyses om de effectiviteit en sterkte van recombinante FIX-FIAV-behandeling te meten gebruikmakend van...

|                             |                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                       |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                                                             |
| <b>Type aandoening</b>      | Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47946

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

FIVITAS

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

Hemofilia A; bloedingsstoornis

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** UniQure NV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Hemofilie A, In vitro, Recombinant FIX, Trombinegeneratie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Trombinegeneratieparameters (lagtime (hoofdparameter), trombinepiek, tijd tot trombinepiek, endogene trombinepotentie) die volgt na toevoeging van gezuiverd, recombinant FIX-FIAV in vitro.

### Secundaire uitkomstmaten

- De correctie in stollingscapaciteit (geactiveerde partiële tromboeplastinetijd, afkorting aPTT) die volgt na toevoeging van gezuiverd, recombinant FIX-variant FIX-FIAV aan plasma van hemofilie A-patiënten in vitro.
- Het bepalen van trombinegeneratie bij het combineren van FIX-FIAV met goedgekeurde producten die gebruikt worden om hemofilie A te behandelen, concreet geactiveerd prothrombinecomplex, geactiveerd factor VII en een bispecifiek FVIII-imiterend antilichaam emicizumab bij plasma van hemofilie A-patiënten in vitro om de mogelijke inductie van een protrombotische staat te beoordelen.
- Baseline FVIII, FIX, protrombine, antitrombine, FX, von Willebrandfactor (vWF), FVIII inhiberende antilichamen en stollingscapaciteit.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A is een zeldzame X-gebonden erfelijke aandoening, veroorzaakt door een factor VIII-tekort. Veel ernstige (FVIII-spiegel  $<0.01$  IU/ml) hemofilie

A-patiënten krijgen profylactische behandeling middels driewekelijkse FVIII-concentraatinfusies. Gentherapie met FVIII is momenteel in ontwikkeling die stolling normaliseert, bloedingscomplicaties vermindert en de noodzaak tot profylaxe doet afnemen, wat in recente trials is bevestigd. Daarentegen wordt een afname van FVIII-spiegels na gentherapie gezien. Samen beschouwd ondersteunen deze data de notie dat FVIII-gemedieerde gentherapie wellicht minder optimaal is dan eerder beoogd wat aangeeft dat een nieuwe benadering vereist is. Recent zijn FIX-varianten beschreven die meerdere mutaties in het FIX-eiwit omvatten en die interacties met FX kunnen katalyseren in de afwezigheid van FVIII. Een van deze varianten, FIX-FIAV verschilt vier aminozuren van natief FIX. Gentherapiebenaderingen worden ontwikkeld middels een AAV-vector om een transgen te plaatsen dat codeert voor FIX-FIAV, zoals AMT-180, dat een nieuwe methode om hemofilie-A-patiënten te behandelen. Dergelijke aanpak is succesvol gebleken in preklinische studies. Normale en hemofilie-A-muizen laten een toename in circulerende FIX-FIAV spiegels zien en data ondersteunen het feit dat stollingsactiviteit is toegenomen in afwezigheid van FVIII. Veiligheidsbeoordelingen in deze dieren laten geen verhoogde stollingsactiviteitsmarkers zien, noch tekenen van trombusvorming noch overige bijwerkingen. Bijkomend laten in silico- en in vitrobeoordelingen een laag risico op immunogeniciteit zien. In vitro data ondersteunt ook de effectiviteit van deze aanpak, maar translationele data is beperkt wegens een tekort aan hemofilie A-patiënt samples. Indien succesvol, kan nieuwe FIX-FIAV gentherapie toegepast worden bij hemofilie A-patiënten zonder én met inhiberende FVIII-antilichamen.

## **Doel van het onderzoek**

Het verzamelen van bloedsamples van 21 volwassen hemofilie-A-patiënten met en zonder inhiberende FVIII-antilichamen voor biochemische analyses om de effectiviteit en sterkte van recombinante FIX-FIAV-behandeling te meten gebruikmakend van trombinegeneratie en stollingsactiviteitstesten in vitro. Bloedsamples zullen worden afgenomen bij dalspiegels van het respectievelijk behandelingschema, bijvoorbeeld voor de volgende geplande dosis van FVIII, in het geval van profylactische behandeling.

## **Onderzoeksopzet**

Niet-gerandomiseerd, crosssectionele studie zonder interventie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Alleen één venapunctie zal plaatsvinden. Ernstige hemofilie A-patiënten die profylactisch behandeld worden, zullen ook geïncludeerd worden net vóór de volgende behandeling met FVIII.

## Contactpersonen

### Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015GD  
NL

### Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015GD  
NL

## 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)

- 18 jaar of oudere hemofilie A-patiënten
- Mannelijk geslacht
- Wilsbekwaam om informed consent te geven

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

## (Exclusiecriteria)

- Profylactische behandeling met FVIII met minder dan 48 uur washoutperiode tussen twee doses van FVIII
- Patiënten die bypasstherapie krijgen met bijvoorbeeld prothrombinecomplex (FEIBA), eptacog alfa (NovoSeven) of emicuzimab (HemLibra)
- Bekende leverziekte die leidt tot acuut of chronische leverinsufficiëntie en/of -falen
- Overige bekende ziekten die hemostase verstoren, aangeboren of verworven (zoals bijvoorbeeld verworven von Willebrandziekte, ...)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 24-12-2019

Aantal proefpersonen: 21

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

# Registraties

## Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

## Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 25584

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

## In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL71211.078.19 |