

EEN OPEN-LABEL MULTICENTER, NIET-ONDERZOEKSPRODUCT, INLEIDEND ONDERZOEK TER EVALUATIE VAN TEN MINSTE 6 MAANDEN PROSPECTIEVE WERKZAAMHEID EN GESELECTEERDE VEILIGHEIDSGEGEVENS VAN FACTOR IX (FIX) PROFYLACTISCHE VERVANGINGSTHERAPIE IN DE GEBRUIKELIJKE ZORGOMGEVING BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN MET MATIG-ERNSTIGE TOT ERNSTIGE HEMOFILIE B (FIX:C*2%) DIE NEGATIEF TESTTEN VOOR NEUTRALISERENDE ANTILICHAMEN (NAB) TEGEN EEN ADENO-GEASSOCIEERDE VIRALE VECTOR (AAV)-SPARK100

Gepubliceerd: 06-12-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

- Primaire doelstellingen: om een minimum van 6 maanden aan prospectieve werkzaamheidsgegevens vast te stellen van FIX profylaxe-ervangende therapie in de gebruikelijke zorginstelling van hemofilie B-proefpersonen, die negatief zijn voor NAb tot AAV...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48660

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C0371004

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

factor IX (FIX) tekort, Hemofilie B

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Hemofilie B, Inleidend, niet-experimenteel product

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Eindpunten van werkzaamheid:

Primaire eindpunt

* Annualized bleeding rate (ABR).

Secundair eindpunt

* Jaarlijks aantal infusies (AIR).

Andere secundaire eindpunten

- * Dosis en totale factorverbruik.
- * Aantal bloedingevenementen (spontaan en / of traumatisch).

- Veiligheidsuiteinden:

Primaire eindpunten

- * Incidentie van ernstige ongewenste voorvallen.
- * Evenementen van speciaal belang:
- * FIX-remmer;
- * Trombotische gebeurtenissen;
- * FIX overgevoelighedsgebeurtenissen.

- Verkennende eindpunten

- * De frequentie en het percentage NAb-status van AAV-Spark100 (positief, negatief).

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheids-eindpunt (en):

Primaire eindpunten

- * Incidentie van ernstige ongewenste voorvallen.
- * Evenementen van speciaal belang:
- * FIX-remmer;
- * Trombotische gebeurtenissen;
- * FIX overgevoelighedsgebeurtenissen.

Exploratory Endpoint (s):

* De frequentie en het percentage NAb-status van AAV-Spark100 (positief, negatief).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie B (factor IX-tekort of kerstziekte) is een X-gebonden recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door een aangeboren tekort aan stollingsactiviteit van stollingsfactor IX. Patiënten met hemofilie B worden meestal behandeld door de ontbrekende of defecte factor IX te vervangen voor behandeling of preventie van bloeding. Huidige behandelingsparadigma's voor hemofilie B berusten op vervanging van de ontbrekende stollingsfactor IX door het gebruik van plasma-afgeleide of recombinante factor toegediend in de setting van een acute bloeding (on-demand) of met regelmatige geplande intervallen (profylaxe). Veneuze toegang via perifere aderen blijft de enige optie voor de toediening van factor IX-substitutietherapie. Gentherapie is een nieuwe behandelingsmethode voor patiënten met hemofilie die werkt via genoverdracht naar doelwitcellen (hepatocyten in het geval van hemofilie B), waar factor IX vervolgens wordt uitgedrukt, verwerkt en uitgescheiden in de bloedsomloop. Deze therapie zou mogelijk patiënten in staat stellen het voordeel van factor IX-vervanging te realiseren zonder de noodzaak van frequente intraveneuze infusies.

Doel van het onderzoek

- Primaire doelstellingen: om een minimum van 6 maanden aan prospectieve werkzaamheidsgegevens vast te stellen van FIX profylaxevervangende therapie in de gebruikelijke zorginstelling van hemofilie B-proefpersonen, die negatief zijn voor NAb tot AAV-Spark100.
- Secundaire doelstellingen: Evaluer veiligheid (ernstige ongewenste voorvallen en medisch belangrijke gebeurtenissen van FIX-remmer, trombotische en FIX-overgevoelighedsreacties) van FIX-substitutietherapie bij hemofilie B-patiënten.
- Exploratieve doelstelling (en): meet de frequentie van NAb tegen AAV-Spark100 in de beoordeelde populatie.

Onderzoeksopzet

4 - EEN OPEN-LABEL MULTICENTER, NIET-ONDERZOEKSPRODUCT, INLEIDEND ONDERZOEK TER EVAL ...
5-05-2025

Het C0371004-onderzoek zal worden uitgevoerd als een open-label, niet-onderzoekproduct, prospectief, multicenter, lead-in-onderzoek om ten minste zes maanden werkzaamheid en geselecteerde veiligheidsgegevens van FIX-profylaxe-substitutie therapie te beoordelen in de gebruikelijke zorgomgeving van matig ernstige tot ernstige volwassen hemofilie B-patiënten (FIX: C[gelijk of minder dan]2%) die negatief zijn voor NAb tegen AAV-Spark100, voorafgaand aan het daaropvolgende fase 3-onderzoek naar gentherapie. De studie bestaat uit twee fasen: de screeningfase omvat de bloedafname in het laboratorium om de neutraliserende antilichaamstatus te bepalen voor AAV-Spark100 en de tweede fase zal de fase van gegevensverzameling zijn voor die patiënten die seronegatief zijn voor NAb tot AAV-Spark100. De fase van gegevensverzameling is ontworpen om minimaal 6 maanden prospectieve werkzaamheid en geselecteerde veiligheidsgegevens van FIX profylaxe-ervangende therapie te bieden in de gebruikelijke setting van die hemofilie B-patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen de patiënten 3 keer naar het centrum komen. Daarnaast worden zij elke maand gebeld gedurende 6 maanden om een dagboek te bespreken wat zij zullen bijhouden. Dit dagboek gaat over hoeveel en hoe ernstig hun bloedingen zijn geweest.

Daarnaast wordt er bij de patiënten tot 3x bloed afgenomen.

Tijdens de screening zal de onderzoeker een lichamelijk onderzoek doen, er wordt gevraagd naar hoe de deelnemers zich voelen, of ze enige andere medicatie nemen en zal hun medische geschiedenis worden opgevraagd.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
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)

Deelnemers moeten voldoen aan alle van de volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname aan de studie:;1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informed consent document waaruit blijkt dat de deelnemer op de hoogte is gebracht van alle relevante aspecten van het onderzoek.;2. Bereid zijn en in staat zijn om te voldoen aan geplande bezoeken, FIX-behandelplan voor profylaxe, laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures.

3. Mannen *18 en <65 jaar oud met matige ernstige tot ernstige hemofilie B en gedocumenteerde FIX-activiteit (*2%) in de laatste 12 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek.

4. Eerdere ervaring met FIX-therapie (*50 gedocumenteerde blootstellingsdagen aan een FIX-eiwitproduct zoals recombinant, van plasma afgeleid of verlengd halfwaardetijd FIX-product).;5. Deelnemers volgens de gebruikelijke zorgsetting op FIX profylaxe-substitutietherapie (recombinant, van plasma afgeleid of verlengd halfwaardetijd-FIX-product) moeten de bedoeling hebben om FIX-profylaxe-vervangingstherapie te blijven gedurende de duur van het onderzoek.

6. Geen bekende overgevoeligheid voor FIX-vervangingsproduct.

7. Geen geschiedenis van FIX-remmer (klinische of laboratorium-gebaseerde beoordeling) gedefinieerd als een titer

*0,6 BU / ml, ongeacht het normale bereik van het laboratorium, of een gemeten titer van de Bethesda-remmer groter dan de bovengrens van normaal voor het laboratorium dat de test uitvoert. Klinisch gezien geen tekenen of symptomen van verminderde respons op FIX-toediening. Proefpersonen hoeven geen diagnostische evaluatie van de remmerstatus te ondergaan om aan het onderzoek deel te nemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers met een van de volgende kenmerken / voorwaarden worden niet opgenomen in het onderzoek:

1. Anti-AAV-Spark100 neutraliserende antilichamen titer (boven de laagste detecteerbare titer) uitgevoerd door een centraal laboratorium tijdens screening.
2. Gebrek aan naleving door de patiënt van documentatie van bloedingen en / of FIX-profylaxe vervangingstherapie-toediening.
3. Als er geen documentatie met betrekking tot hepatitisstatus is, zoals hieronder gedefinieerd, in de laatste 12 maanden voorafgaand aan screening op hepatitis B en 6 maanden voorafgaand aan screening op hepatitis C, dan moeten proefpersonen de volgende hepatitis-testen laten uitvoeren bij screening :;een. Hepatitis B-screening (acuut en chronisch):
HBsAg (ook wel Hepatitis B-oppervlakte-antigeen genoemd),
HBV-DNA virale test (ook aangeduid als een nucleïnezuurtest voor Hepatitis B-virus-DNA), en
Anti-HBc (ook aangeduid als Total Hepatitis B core-antilichaam).
* Een deelnemer komt niet in aanmerking als HbsAg positief is of HBV-DNA positief / detecteerbaar is.
* Anti-HBc moet bij alle proefpersonen worden verkregen om te bepalen of de patiënt eerdere hepatitis B had. Als het anti-HBc positief is en zowel HBsAg als HBV DNA negatief zijn, zou dit in overeenstemming zijn met een eerdere infectie en zou de deelnemer in aanmerking komen voor de studie. Anti-HBc moet bij alle proefpersonen worden verkregen om onderscheid te maken tussen diegenen zonder eerdere hepatitis B en degenen met eerdere infectie in geval van reactivering. FDA heeft opgemerkt dat reactivering van hepatitis B-virus bestaat.
* Eén gedocumenteerde negatieve HBV-DNA-virale lading is voldoende om de geschiktheid te beoordelen. Een proefpersoon die op dit moment een antivirale therapie voor hepatitis B ondergaat, komt niet in aanmerking.;b. Hepatitis C (acuut of chronisch):
* Een proefpersoon die momenteel antivirale therapie ondergaat voor chronische hepatitis C komt niet in aanmerking.
* Personen behandeld met antivirale therapie voor chronische hepatitis C moeten ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening antivirale therapie hebben voltooid en ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening een negatief HCV-RNA hebben.
* Alle personen (die momenteel geen antivirale therapie ondergaan voor chronische hepatitis C) moeten een enkele HCV-RNA-belastingassay hebben (ook nucleïnezuurtest [NAT] voor HCV-RNA genoemd) die is verkregen gedurende de 6 maanden voorafgaand aan screening . Dit omvat personen met eerdere bekende chronische hepatitis C die de behandeling met antivirale therapie hebben voltooid.
* Een proefpersoon komt niet in aanmerking als zijn HCV-RNA load assay-resultaat positief / detecteerbaar is.
4. Momenteel op antivirale therapie voor hepatitis B of C.
5. Een proefpersoon komt niet in aanmerking als een van de volgende reeds bestaande diagnoses, die wijzen op een significante onderliggende leverziekte, aanwezig is in het medisch dossier:

* Portale hypertensie; of

- * Splenomegalie; of
- * Hepatische encefalopathie.

Alle proefpersonen die niet de hierboven vermelde reeds bestaande diagnoses hebben, moeten de volgende 12 maanden voorafgaand aan de screening de volgende beoordelingen hebben ondergaan en zo mogelijk niet getest worden op de status van leverfibrose bij screening:

- * Meting van serumalbumine. Een proefpersoon komt niet in aanmerking als het serumalbuminespiegel lager is dan de ondergrens van het testlaboratorium; en
- * Ten minste een van de volgende diagnostische tests voor leverfibrose die ** stadium 3 aangeven. De volgende resultaten zijn indicatief voor fibrose ** stadium 3 en sluiten de deelnemer uit van deelname:
 - * FibroScan, met een score > 8,3 kPa-eenheden;
 - * FibroTest / FibroSURE met een resultaat > 0,48; of
 - * AST-tot-plaatje ratio-index (APRI) > 1.

6. Gedocumenteerd serologisch bewijs van humaan immunodeficiëntievirus HIV-1 of HIV-2 met Cluster of Differentiation 4 positieve (CD4 +) celtelling ≥ 200 mm³ in de laatste twaalf maanden voorafgaand aan screening. Proefpersonen die HIV-positief en stabiel zijn, een toereikend aantal CD4-cellen (> 200 / mm³) en een niet-waarneembare virale last (< 50 gc / ml) gedocumenteerd in de voorafgaande 12 maanden hebben en zich op een antiretroviraal geneesmiddelenregime kunnen aanmelden. Deelnemers die niet zijn getest binnen de prior 12 maanden screening moet worden getest op HIV-status bij screening.

7. Geschiedenis van chronische infectie of andere chronische ziekte die de onderzoeker een onaanvaardbaar risico acht. Elke patiënt met een voorgeschiedenis van trombotische voorvallen, inclusief maar niet beperkt tot een beroerte of een hartinfarct.

8. Elke samengevoegde klinisch belangrijke ernstige ziekte of aandoening die de onderzoeker ongeschikt acht voor deelname of een andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoening, waaronder recent (in het afgelopen jaar) of een actieve suïcidale gedachte of gedrag of laboratoriumafwijking die het risico van deelname aan het onderzoek of kan interfereren met de interpretatie van studieresultaten en, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelnemer ongepast maken voor deelname aan dit onderzoek.

9. Deelname aan andere onderzoeken met geneesmiddel (en) voor onderzoek binnen de laatste

3 maanden voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek en / of tijdens deelname aan het onderzoek of in een voorafgaand klinisch onderzoek met gentherapie in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de screening.

10. Elke patiënt die eerder SPK-9001 of een op AAV-gen gebaseerde therapie heeft gekregen.

11. Elke patiënt met een geplande chirurgische ingreep die FIX chirurgische profylactische factorbehandeling nodig heeft in de komende 24 maanden.

12. Onderzoekstafpersoneelsleden die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek en hun gezinsleden, stafpersoneelsleden die op andere wijze onder toezicht staan

**van de onderzoeker, of proefpersonen die Pfizer-werknemers zijn, inclusief hun gezinsleden, die rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2017-001271-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03587116
CCMO	NL66355.042.18