

Fase III, open-label, multicentre, multinationale studie met een enkelvoudige dosis, waarin een adenogeassocieerde, virale vector van het serotype 5 wordt onderzocht, die de Padua-variant bevat van een codon-geoptimaliseerd, menselijk factor IX-gen (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) en wordt toegediend aan volwassen proefpersonen met ernstige of matig ernstige hemofilie B

Gepubliceerd: 06-07-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510738-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het hoofddoel van de studie is om aan te tonen dat CSL222 (voorheen AMT-061) (2×10^{13} gc/kg) tijdens de 52 weken na het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52495

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMT6102 HOPE-B

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Bloederziekte, bloedziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring LCC

Overige ondersteuning: CSL Behring LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedstolling, Factor IX-gen, Hemofilie B, Virale Vector

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt

- ABR-vergelijking tussen CSL222 (voorheen AMT-061) en profylaxe naar de non-inferioriteit tussen de lead-in fase en de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 post-behandeling)

Secundaire uitkomstmaten

- Endogene factor IX -activiteit 6 maanden na CSL222-toediening
- Endogene factor IX -activiteit 12 maanden na CSL222-toediening
- Endogene factor IX -activiteit 18 maanden na CSL222-toediening
- Jaarlijkse consumptie van factor IX-vervangingstherapie tijdens de 52 weken na stabiele FIX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling), met uitzondering van factor IX-vervanging voor invasieve procedures in vergelijking met de

lead-in-fase

- Jaarlijkse infusiesnelheid van factor IX-ervangingstherapie tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling), met uitzondering van factor IX-ervanging voor invasieve procedures in vergelijking met de lead-in-fase
- Deel van de proefpersonen dat tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling) vrij blijft van eerdere continue routine profylaxe
- Vergelijking van het percentage patiënten met dal-FIX-activiteit $<12\%$ dan normaal tussen de inleidingsfase en na behandeling met CSL222 tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling)
- ABR-vergelijking tussen CSL222 en profylaxe naar de superioriteit tussen de lead-in fase en de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling)
- Ratio van spontane bloedingsvoorvallen tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling) in vergelijking met de inleidingsfase
- Ratio van gewrichtsbloedingen tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling) in vergelijking met de inleidingsfase
- Geschatte ABR - tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling) - als een functie van de anti-AAV5-antilichaamtiter voorafgaand aan IMP met behulp van de op luciferase gebaseerde NAB-assay (als *correlatieanalyse*)

- Correlatie van factor IX-activiteitsniveaus tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling) met anti-AAV5-antilichaamtiter voorafgaand aan IMP met behulp van de op luciferase gebaseerde NAB-assay
- Optreden (en verdwijnen) van nieuwe doelgewrichten tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling) en verdwijnen van reeds bestaande doelgewrichten na CSL222 toediening
- Aantal proefpersonen met nul bloedingen tijdens de 52 weken na stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18 na de behandeling)
- PRO-vragenlijst scores van de international Physical Activity Questionnaire (iPAQ; totale score voor lichamelijke activiteit) tijdens de 12 maanden na CSL222 dosering in vergelijking met de lead-in-fase
- PRO-vragenlijst scores van de EuroQol-5 dimensions-5 levels (EQ-5D-5L) visuele analoge schaal (VAS) score tijdens de 12 maanden na CSL222 dosering in vergelijking met de lead-in-fase

Secundaire veiligheidseindpunten

- Ongewenste voorvallen
- Veranderingen in buikechografie
- Antilichamen tegen AAV5 (totaal [IgM en IgG], neutraliserende antilichamen)
- AAV5-kapsel-specifieke T-cellen
- Antilichamen tegen FIX
- FIX-remmers en herstel

- Parameters m.b.t hematologie en serumchemie
- ALT/AST-concentraties, en corticosteroïdegebruik voor ALT/AST-toenames
- Vector-DNA in bloed en sperma
- Ontstekingsmarkers: IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN γ , MCP-1
- Alpha-fetoproteïne (AFP)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitale hemofilie B is een erfelijke bloedziekte met als kenmerk een verhoogde neiging om te bloeden als gevolg van een gedeeltelijke of volledige tekortkoming van de essentiële bloedcoagulatiefactor IX (FIX).

Ongeveer 1 op 20.000-50.000 levende mannelijke pasgeborenen hebben hemofilie B. Het aantal patiënten met de diagnose hemofilie B wereldwijd is ongeveer 30.000. Bloeden is het belangrijkste symptoom van de ziekte. Milde gevallen kunnen onopgemerkt blijven tot later in het leven, wanneer ze optreden als reactie op een operatie of trauma. Bij ernstige of matige hemofilie kan inwendige bloeding overal voorkomen, maar bloeding in gewrichten komt het meest voor. Ernstige terugkerende bloedingen kunnen leiden tot chronische pijn, invaliditeit en verminderde kwaliteit van leven.

Er is geen remedie voor hemofilie B. De belangrijkste doelen van de hemofilie B-therapie zijn het voorkomen van bloedingsepisodes, een snelle en definitieve behandeling van bloedingsepisodes en voorzien in adequate hemostase tijdens chirurgie en spoedgevallen. Momenteel worden deze doelen vervuld voor hemofilie B-proefpersonen door intraveneuze (IV) injectie. De recente goedkeuringen van FIX-producten met verlengde halfwaardetijd maken een verminderde frequentie van factor-administratie mogelijk en handhaven een hoger FIX-dalsniveau.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510738-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het hoofddoel van de studie is om aan te tonen dat CSL222 (voorheen AMT-061) (2 x 10¹³ gc/kg) tijdens de 52 weken na het vaststellen van stabiele factor IX-expressie (maanden 6-18) post-behandeling (CSL222 (voorheen AMT-061)) follow-up niet inferieur is aan de zorgstandaard van continue routinematige

factor IX profylaxe tijdens de lead-in fase berekend als het percentage jaarlijkse bloedingen (ABR).

Secundair; aantonen van de extra werkzaamheid en veiligheidsaspecten die systemische toediening van CSL222 (voorheen AMT-061) kan hebben.

Onderzoeksopzet

Het betreft een open-label, multicentre, multinationale studie met een enkelvoudige dosis, met een screeningsperiode, een inleidingsfase, een behandelingsfase + een opvolgingsfase na behandeling, en een opvolgingsfase op lange termijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen een enkele infusie van CSL222 (voorheen AMT-061). CSL222 (voorheen AMT-061) zal worden toegediend in een dosis van 2×10^{13} gc / kg als eenmalige infusie in een perifere ader, patiënten zullen worden gevolgd voor tolerantie van het onderzoeksgeneesmiddel en detectie van directe ongewenste voorvallen gedurende drie uur na dosering.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en onderzoeksprocedures

Belasting: bloedmonsters, zaadmonsters, invullen van vragenlijsten

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring LCC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406-0901
US

Wetenschappelijk

CSL Behring LCC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406-0901

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 ≥ 18 jaar
3. Patiënten met congenitale hemofilie B met bekende ernstige of matig ernstige FIX-deficiëntie ($\leq 2\%$ van normaal circulerend FIX) waarvoor de patiënt gebruik maakt van continue routinematige Factor IX-profylaxe*
4. >150 eerdere dagen van blootstelling aan behandeling met FIX-eiwit
5. Gebruik van stabiele profylaxe gedurende ten minste 2 maanden voorafgaand aan screening
6. Heeft (naar het oordeel van de onderzoeker) tijdens de inleidingsfase aangetoond in staat te zijn om onafhankelijk, nauwkeurig en op tijd het dagboek in te vullen
7. Gaat akkoord met het gebruik van een condoom tijdens geslachtsgemeenschap in de periode vanaf IMP-toediening totdat AAV5 uit sperma is verdwenen, zoals door het centrale laboratorium is aangetoond op basis van negatieve analyseresultaten voor ten minste drie opeenvolgend afgenomen spermastalen (dit criterium geldt ook voor patiënten die chirurgisch zijn gesteriliseerd)
8. In staat om geïnformeerde toestemming te verlenen na ontvangst van mondelinge en schriftelijke informatie over de studie,

*Continue routinematige profylaxe wordt gedefinieerd als de intentie om te behandelen met een vooraf bepaalde frequentie van infusies (bijv. tweemaal per week, eenmaal per twee weken, etc.) zoals geregistreerd in het medisch dossier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van FIX-remmers
2. Positieve FIX-inhibitie test bij screening en bezoek L-Final (gebaseerd op lokale laboratorium resultaten)
3. Laboratoriumwaarden bij screening en bezoek L-Final (gebaseerd op centrale laboratorium resultaten):
 - a. ALT >2 keer de normale bovengrens
 - b. Aspartaat-aminotransferase (AST) >2 keer de normale bovengrens
 - c. Totaal bilirubine >2 keer bovengrens van normaal (behalve wanneer dit is veroorzaakt door het syndroom van Gilbert)
 - d. Alkaline-fosfatase (ALP) >2 keer de normale bovengrens
 - e. Creatinine >2 keer de normale bovengrens
4. Positieve serologische test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV) bij screening en bezoek L-Final, waarbij HIV niet onder controle is met anti-virale therapie zoals blijkt uit CD4+-tellingen $\leq 200/\mu\text{l}$
5. Infectie met hepatitis B- of C met onderstaande criteria bij screening:
 - i. Momenteel ontvangt antivirale behandeling voor een van deze infecties en/of
 - ii. Positieve uitslag voor een van de onderstaande:
 - hepatitis B-oppervlakteantigen (HBsAg),
 - hepatitis B-virus desoxyribonucleïnezuur (HBV DNA) of
 - hepatitis C-virus ribonucleïnezuur (HCV RNA)
6. Andere bekende stollingsstoornis dan hemofilie B
7. Trombocytopenie, gedefinieerd als een bloedplaatjestelling onder $50 \times 10^9/\text{l}$, bij screening en bezoek L-Final (gebaseerd op centrale laboratorium resultaten)
8. Bekende ernstige infectie of een andere significante gelijktijdige, ongecontroleerde medische aandoening inclusief (maar niet beperkt tot) renale, hepatische, cardiovasculaire, hematologische, gastro-intestinale, endocriene, pulmonale, neurologische, cerebrale of psychiatrische ziekte, alcoholisme, drugsverslaving of een andere psychologische stoornis die volgens de onderzoeker interfereert met naleving van de protocolprocedures of met de mate van tolerantie voor het IMP
9. Bekende significante medische aandoening die significante invloed kan hebben op de beoogde transductie van de vector en/of de expressie en activiteit van het eiwit, inclusief maar niet beperkt tot:
 - Diffuse intravasale stolling
 - Versnelde fibrinolyse
 - Gevorderde leverfibrose (suggererend of gelijk aan de METAVIR fase 3-ziekte, een FibroScan * -score van ≥ 9 kPa wordt als gelijkwaardig beschouwd)
10. Bekende voorgeschiedenis van een allergische of anafylactische reactie op FIX-producten
11. Bekende geschiedenis van allergie voor corticosteroïden
12. Bekende ongecontroleerde allergische aandoeningen of allergie/overgevoeligheid voor een bestanddeel van de hulpstoffen van het IMP

13. Bekende medische aandoening die chronische toediening van steroïden zou vereisen
14. Eerdere behandeling met gentherapie
15. Een experimenteel middel toegediend gekregen binnen 60 dagen voorafgaand aan screening
16. Huidige deelname of verwachte deelname binnen één jaar na IMP-toediening in deze studie aan een andere interventionele klinische studie met geneesmiddelen of hulpmiddelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-02-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	etranacogene dezaparvovec
Generieke naam:	AAV5-hFIXco-Padua

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2024
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
CTIS	CTIS2024-510738-42-00
EudraCT	EUCTR2017-004305-40-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT03569891

NL65714.000.18