

Een fase I/IIb-uitbreidingsonderzoek voor het bepalen van de veiligheid en efficiëntie op lange termijn van een adeno-geassocieerde virale vector welke een codon geoptimaliseerde variant bevat van het humane coagulatiefactor IX gen (AAV5-hFIX) welke eerder werd toegediend aan volwassen patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie B tijdens het CT-AMT-060-01 fase I/II-onderzoek.

Gepubliceerd: 27-08-2020 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512603-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: de langetermijnveiligheid (6-10 jaar na toediening) vast te stellen van een systemische toediening van AAV5-hFIX, een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54158

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Uitbreidingsstudie van AAV5-hFIX bij ernstige / matig ernstige hemofilie B

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Bloederziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring LLC

Overige ondersteuning: CSL Behring LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Extensie, factor IX, genetische vectoren, hemofilie B

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is om de langetermijnveiligheid (6 - 10 jaar) vast te stellen na een dosering van AAV5-hFIX.

Primaire eindpunten voor de veiligheid zijn de volgende:

- Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan eerdere toedieningen van AAV5-hFIX
- ALAT- en aspartate aminotransferase (ASAT)-spiegels
- Leverpathologie (beoordeeld met behulp van echografie)
- Alfafoetoproteïne (AFP)

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten concentreren zich op de langetermijnefficiëntie, 6-10 jaar na de toediening van AAV5-hFIX, op de FIX-activiteit, overall FIX-gebruik,

andere ingrepen en de kwaliteit van leven.

Secundaire eindpunten zijn de volgende:

- Endogene FIX-activiteit
- Gebruik van FIX-substitutietherapie
- Jaarlijkse aantal bloedingen; waaronder de volgende:
 - o Alle bloedingen (behandeld en onbehandeld)
 - o Spontane bloedingen
 - o Traumatische bloedingen
 - o Gewrichtsbloedingen
- Ingrepen (inclusief grote en kleine operaties)
- Een korte enquête (SF-36) en EuroQol-5-scores gemeten in vijf dimensies
- Hemofilie gewrichtsscore (Hemophilia Joint Health Score (HJHS))

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitale hemofilie B wordt gekenmerkt door een verhoogde bloedingsneiging als gevolg van een gedeeltelijke of gehele deficiëntie van de essentiële bloedstollingsfactor IX (FIX). Hemofilie B is een X-chromosoom-gelinkte, recessieve aandoening. Ongeveer 1 op de 25.000 levend geboren mannelijke baby*s hebben hemofilie B. Het aantal gediagnosticeerde hemofilie B-patiënten wereldwijd bedraagt ongeveer 25.000. Patiënten met ernstige hemofilie B worden meestal in het eerste levensjaar gediagnosticeerd. De ernst van de symptomen kan variëren en de ernstige vormen openbaren zich op jonge leeftijd. Bloedingen vormen het belangrijkste symptoom van de aandoening en deze nemen gewoonlijk toe als het kind meer mobiel wordt. Interne bloedingen kunnen overal in het lichaam optreden en bloedingen in de gewrichten komen veel voor. Hemofilie B wordt veroorzaakt door een scala van genetische afwijkingen verspreid over het gen op de lange arm van het X-chromosoom, waarvan enkelvoudige basenpaarveranderingen die resulteren in missense, frameshift of non-missense mutaties het vaakst voorkomen. Bij een deficiëntie of afwezigheid van FIX wordt de activatie van stollingsfactor X ernstig verminderd met als

gevolg vertraagde en onvoldoende trombinevorming voor een normale hemostase. De gevormde hemostatische prop is bij deze patiënten fragiel en lost gemakkelijk op bij normale fibrinolytische activiteit, met als gevolg een beperkte hemostase, lange bloedingstijden en herbloedingen.

Ongeveer 1/3 van de patiënten met hemofilie B hebben een ernstige vorm van de aandoening die wordt gekarakteriseerd door functionele FIX-concentraties die lager zijn dan 1% van de normaalwaarden. Zowel milde als matig ernstige hemofilie B wordt bij ongeveer 1/3 van de patiënten waargenomen.

Factor IX wordt gesynthetiseerd als een enkele polypeptideketen die uitgebreide post-translationele modificaties ondergaat. De primaire locatie voor FIX-synthese is de lever, waarbij de levercellen de geproduceerde FIX direct uitscheiden in het plasma.

Het mogelijke voordeel van somatische gentherapie voor hemofilie B-patiënten is een verschuiving van de ernst van de ziekte van ernstige naar matig ernstige of milde hemofilie door een continue endogene productie van FIX na een enkele toediening van de vector. De geïdentificeerde risico's worden als gering en hanteerbaar beschouwd en beïnvloeden de balans tussen risico's en voordelen niet negatief. De geoptimaliseerde AAV5-benadering van CSL Behring heeft de potentie om de risico's die op dit moment zijn geassocieerd met AAV-gentherapiebehandelingen nog verder te verlagen. Tussentijdse resultaten van het fase I/II-onderzoek (onderzoek CT-AMT-060-01) lieten zien dat een enkele intraveneuze toediening van AMT-060 bij patiënten met matig ernstige tot ernstige hemofilie B veilig was en goed werd verdragen. De patiënten vertoonden een lichte, maar robuuste en aanhoudende toename in FIX-activiteit, hetgeen resulteerde in een vermindering/eliminatie van het gebruik van FIX-substitutietherapie en een verminderd risico op spontane bloedingen in de 4 jaar na toediening. Bovendien kon het niveau van genexpressie worden bereikt zonder het induceren van onacceptabele verhogingen van alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaat-aminotransferase (ASAT).

Het doel van dit fase I/IIb-uitbreidingsonderzoek is om de langetermijnveiligheid en -efficiëntie vast te stellen van AMT-060 (6-10 jaar na de initiële toediening) en het veiligheidsprofiel en de endogene FIX-activiteit van AMT-060 verder te kunnen beschrijven

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512603-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair: de langetermijnveiligheid (6-10 jaar na toediening) vast te stellen van een systemische toediening van AAV5-hFIX, een adeno-geassocieerde virale (AAV) vector welke een codon geoptimaliseerde variant bevat van het humane coagulatie hFIX gen bij volwassen proefpersonen met ernstige tot matig ernstige hemofilie B.

Secundair: het vaststellen van de efficiëntie op lange termijn van een systemische toediening van AAV5-hFIX, een adeno-geassocieerde virale vector welke een codon geoptimaliseerde variant bevat van het humane coagulatie factor

IX (hFIX) gen bij volwassen proefpersonen met ernstige tot matig ernstige hemofilie B

Onderzoeksopzet

Dit betreft een open-label uitbreidingsonderzoek waarbij patiënten worden geïncludeerd die met succes alle onderzoeken hebben afgerond in het onderzoek CT-AMT-060-01 (1-5 jaar). Aan de patiënten zal tijdens het laatste geplande bezoek van het CT-AMT-060-01-onderzoek gevraagd worden om deel te nemen aan dit onderzoek en hiervoor geïnformeerde toestemming te geven (binnen $\pm$ 2 weken). Er zal geen sprake zijn van een screening of een referentieperiode. De patiënten zullen om de 6 maanden naar dezelfde locatie terugkeren voor onderzoek naar de veiligheid en efficiëntie. Patiëntgerapporteerde uitkomsten (patient-reported outcomes, PRO*s) zullen jaarlijks tijdens het bezoek worden verzameld.

De onderzoeksfase zal beginnen met bezoek 36 (het eerste klinische bezoek van dit uitbreidingsonderzoek, ongeveer 5,5 jaar na het eerste doseringsbezoek in onderzoek CT-AMT-060-01) en doorgaan tot bezoek 45 (10 jaar na de laatste dosering in onderzoek CT-AMT-060-01).

Na het geven van geïnformeerde toestemming, beginnen de patiënten aan de 5 jaar durende uitbreidingsfase voor het vaststellen van de veiligheid en efficiëntie van AMT-060. Tijdens dit onderzoek bezoeken de patiënten elk half jaar (om de 6 maanden) dezelfde onderzoeklocatie als in onderzoek CT-AMT-060-01 voor het bepalen van de veiligheids- en efficiëntieparameters. Patiëntgerapporteerde uitkomsten zullen jaarlijks worden verzameld. Het optreden van bijwerkingen als gevolg van eerdere toedieningen van AAV5- hFIX zal continu worden gemonitord.

Inschatting van belasting en risico

In totaal zullen er 10 geplande bezoeken aan het onderzoekscentrum plaatsvinden. Indien de onderzoeker dit nodig acht, kunnen ongeplande bezoeken voorkomen. De procedures en testen die worden uitgevoerd tijdens de diverse bezoeken omvatten: procedure voor geïnformeerde toestemming; overzicht van bijkomende behandelingen en bijwerkingen; lichamelijk onderzoek; bloedmonsters voor diverse analyses; echografie van het abdomen; invullen vragenlijst over de kwaliteit van leven.

Indien in dit onderzoek positieve resultaten worden aangetoond, kan dit de eerste stap zijn naar het beschikbaar maken van dit product voor alle patiënten met hemofilie B. Er is echter geen garantie dat de patiënt enige baat zal hebben bij dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406-0901
US

Wetenschappelijk

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406-0901
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. Proefpersonen met congenitale hemofilie B die het CT-AMT-060-01-onderzoek hebben afgerond
2. In staat om geïnformeerde toestemming te geven na ontvangst van mondelinge en schriftelijke informatie over het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De geïncludeerde proefpersonen zullen reeds beoordeeld zijn op basis van de

exclusiecriteria voor het CT-AMT-060-01-onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-03-2021
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2022

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: 11-01-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
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	CTIS2024-512603-39-00
EudraCT	EUCTR2020-000739-28-NL
CCMO	NL74194.000.20