

Fase 1/2 dosisescalatieonderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van een single-dosis infuus van SPK-3006 in volwassenen met laat-verworven ziekte van Pompe

Gepubliceerd: 06-05-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

3.1 Primaire doelstelling Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele intraveneuze dosis SPK-3006 toegediend in oplopende dosisniveaus aan deelnemers met klinisch gematigde, late vorm van de ziekte van Pompe. 3.2 Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55024

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar SPK-3006 bij volwassenen met laat-verworven ziekte van Pompe

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Ziekte van Pompe

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Spark Therapeutics

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gentherapie, laat-verworven ziekte van Pompe, LOPD, SPK-3006

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

3.4 Primaire eindpunten

De primaire eindpunten zijn de volgende:

- Incidentie van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (AE's/SAE's), klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden, verandering in vitale functies, verandering in lichamelijk onderzoek, verspreiding van de vector in lichaamsvocht, leverfunctietesten
- Immunoreacties tegen AAV-capside en GAA-transgenproduct

Secundaire uitkomstmaten

3.5 Secundaire eindpunten

De secundaire eindpunten zijn de volgende:

- Veranderingen ten opzichte van de baseline in de 6 minuten wandeltest (6MWT)
- Veranderingen ten opzichte van de baseline in geforceerde vitale capaciteit (FVC)
- Van de vector afgeleide GAA-enzymconcentraties bij piekwaarde en steady-state, beoordeeld aan de hand van de totale hoeveelheid GAA-eiwit en de GAA-activiteit gemeten in plasma
- Biomarkers van spierletsel en glycogeenaccumulatie (CK, Hex 4 in urine)

3.6 Verkennende eindpunten

Met de verkennende eindpunten worden de veranderingen ten opzichte van de baseline beoordeeld wat betreft:

- Aanvullende spierfunctietesten, waaronder Gait, Stairs, Gower, Chair (GSGC) en Rasch built Medical Research Council (MRC)
- Aanvullende ademhalingsfunctietesten, waaronder ademkracht via de neus (SNIP, Sniff Nasal Inspiratory Pressure) en maximale inspiratoire en expiratoire druk (MIP en MEP)
- Spierbiopsie (optioneel en in geselecteerde onderzoekscentra)
- Biomarkers voor gezondheid van de lever
- Biomarkers voor lysosomale gezondheid [β -hexosaminidase (β Hexo)]
- Gezondheidsresultaten, waaronder de onderstaande door de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO's):
 - o Short Form-36 Health Survey (SF-36) (gezondheid patiënt)
 - o Rasch-built Pompe Specific Activity Scale (R-Pact) (activiteiten bij ziekte van Pompe)
 - o Fatigue Severity Score (FSS) (vermoeidheidsscore)
- Itembanken PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) (informatiesysteem door de patiënt gerapporteerde resultaten)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met laat-verworven ziekte van Pompe (late onset Pompe disease, LOPD) glycogenose type 2 ervaren gevolgen van intracellulaire glycogeenstapeling als

gevolg van deficiëntie van het lysosomale enzym α -glucosidase (zure maltase, GAA). Hoewel vele weefsels aangetast kunnen worden, worden bij LOPD de vaakst voorkomende en meest invaliderende klinische gevolgen veroorzaakt door het onvermogen om glycogeen in het weefsel op een normale manier te verwijderen uit de skeletspieren, waaronder de ademhalingsspieren, met als gevolg het afsterven van myocyten, verlies van motorische functie en respiratoir falen.

ERT met α -glucosidase alfa, een recombinant humaan α -glucosidase, is momenteel de enige ziektespecifieke therapie die is goedgekeurd voor de behandeling van de ziekte van Pompe in de Verenigde Staten (VS) en de Europese Unie (EU). In tegenstelling tot de substantiële effecten van ERT bij LOPD, zijn de klinische voordelen van ERT bij LOPD minder doorslaggevend.

Op basis van de onbevredigende klinische resultaten bij een groot deel van de patiënten, bijwerkingen, de frequentie en duur van de behandeling en de aanzienlijke economische last die verband houdt met ERT, bestaat er een aanzienlijke on vervulde medische behoefte voor patiënten met de ziekte van Pompe.

Gentherapie met SPK-3006 zou mogelijk veel van de klinische beperkingen die verband houden met ERT voor de behandeling van LOPD kunnen overwinnen.

Doel van het onderzoek

3.1 Primaire doelstelling

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele intraveneuze dosis SPK-3006 toegediend in oplopende dosisniveaus aan deelnemers met klinisch gematigde, late vorm van de ziekte van Pompe.

3.2 Secundaire doelstellingen

Evalueren van de potentiële werkzaamheid en bioactiviteit van SPK-3006.

3.3 Verkennende doelstellingen

Evalueren van aanvullende spierfunctie- en ademhalingsmaatstaven, spierbiopten (optioneel en in geselecteerde studiecentra), biomarkers van de gezondheid van de lever en lysosomale gezondheid, alsmede gezondheidsresultaten.

Onderzoeksopzet

4.1 Algemene opzet

Dit is een prospectieve, multinationale, multicenter, open-label, niet-gerandomiseerde, first-in-human, dosis-escalatiestudie in fase 1/2 om de veiligheid, verdraagbaarheid en verkennende werkzaamheid van een enkele intraveneuze infusie van SPK-3006 te evalueren bij volwassenen met klinisch matige LOPD (zoals gedefinieerd in de inclusiecriteria).

Nadat schriftelijke geïnformeerde toestemming is gegeven, kunnen de screeningsbeoordelingen beginnen. De onderzoeksopzet omvat een screeningperiode

die tot 14 weken kan duren, zodat er voldoende tijd is voor de beoordeling van alle screeningcriteria en de planning van SPK-3006-infusie. De behandeling met Sirolimus begint op dag 6 vóór toediening en gaat door tot en met week 12. Alle deelnemers worden gedurende ongeveer 60 maanden (± 4 weken) (einde van de studie) gevolgd na infusie met SPK-3006 (zie beoordelingsschema).

Onderzoeksproduct en/of interventie

4.1.2 Studie-interventie Beoordelingen en procedures die moeten worden uitgevoerd op doseringsdag (dag 0) worden weergegeven in het beoordelingsschema. Deelnemers ontvangen een eenmalige intraveneuze infusie van SPK-3006 in een infuuscentrum dat bemand is met het nodige personeel en de apparatuur om eventuele dringende medische gebeurtenissen (bijv. overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie) die zich kunnen voordoen, aan te pakken. Het infusiecentrum krijgt toegang tot een lokale IC. De volledige dosis SPK-3006 wordt gedurende ongeveer 60 minuten via een infusiepomp toegediend. De vitale symptomen worden gemeten vóór infusie van SPK-3006, op aangewezen tijdstippen tijdens infusie - start van infusie, 30 minuten na start en einde van infusie (allemaal ongeveer ± 10 minuten), en op aangewezen tijdstippen tijdens de observatieperiode na infusie op Dag 0, [dwz 2 uur, 3,5 uur, 5 uur (allemaal ongeveer ± 10 minuten) en 24 uur (± 1 uur) na aanvang van de SPK-3006-infusie]. Sites kunnen ervoor kiezen om deelnemers te laten overnachten om de procedures en tijdstippen van dag 0 en dag 1 logistiek aan te passen (zie beoordelingsschema). Een dergelijke ziekenhuisopname wordt niet als een SAE beschouwd, tenzij zich een ongewenst voorval voordoet dat voldoet aan de definitie van een SAE.

Inschatting van belasting en risico

Examens die tijdens de meeste bezoeken worden afgelegd en herhaald:

- lichamenlijk onderzoek (hiervoor is een ziekenhuisbezoek nodig, van PE is niet van toepassing op een bezoek, dat bezoek kan bij de patiënt thuis worden afgemaakt)
- ECG
- Echografie van de lever
- FibroScan
- 6MWT
- longfunctietesten (FVC)
- medicijnafgiftelogboek (ontvangen / invullen / beoordelen)
- ECHO,
- bloed- en urineanalyse (incl. zwangerschapstest indien van toepassing)
- SARS-CoV-2 test
- biosensoren collectie
- andere spierfunctietests,
- potentiële bijwerkingen te beoordelen
- Vragenlijsten,
- Sirolimus toedienen (om de kans te verkleinen dat een immuunreactie het effect van het onderzoeksmiddel annuleert)
- Infusie SPK-3006

- ERT-infusie en log om te voltooien

De bijwerkingen van PCV bij mensen zijn onbekend, aangezien dit een first-in-men-onderzoek is.

Deelnemers worden nauwlettend gevolgd tijdens en tot 5 uur na de IV-toediening van SPK-3006 en bij de vervolgisites. Deelnemers worden ook geïnformeerd over vroege tekenen en symptomen van overgevoelighedsreacties.

Contactpersonen

Publiek

Spark Therapeutics

3737 Market Street Suite 1300
Philadelphia 19104
US

Wetenschappelijk

Spark Therapeutics

3737 Market Street Suite 1300
Philadelphia 19104
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat zijn om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en

ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming te geven en toestemming te geven voor het gebruik van beschermde gezondheidsinformatie (PHI) in overeenstemming met de nationale en lokale privacyregelgeving.

2. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar met een bevestigde diagnose (d.w.z. genetisch onderzoek) van de late vorm van de ziekte van Pompe, gebaseerd op een gedocumenteerde GAA-enzymactiviteitsdeficiëntie en GAA-genotypering.

3. Gedurende ten minste de voorgaande 24 maanden ERT hebben ontvangen en gedurende de afgelopen 6 maanden een stabiele dosis, frequentie en therapietrouw hebben gehandhaafd, zonder dosisvariatie.

4. Kenmerken hebben van klinisch gematigde late vorm van de ziekte van Pompe.

a. In staat zijn om ≥ 75 meter te lopen op de 6 minuten wandeltest (hulpmiddelen toegestaan) maar minder dan 500 meter beoordeeld op 2 tijdstippen voorafgaand aan het begin van de immunosuppressie (dag -6) met $< 10\%$ verschil tussen de beoordelingen. Als het verschil $\geq 10\%$ is, wordt op een derde tijdstip gemeten.

b. Percentage voorspelde FVC $\geq 30\%$ en $\leq 80\%$ wanneer de deelnemer rechtop staat.

5. Akkoord gaan met het gebruik van betrouwbare anticonceptie gedurende minimaal 6 maanden na toediening van SPK-3006. Vrouwelijke kandidaten die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben vóór het begin van de immunosuppressie (dag -6) en op dag 0 vóór de toediening van SPK-3006.

6. Akkoord gaan om tijdens de onderzoeksperiode geen bloed, plasma, bloedplaatjes, eicellen of sperma te doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve hepatitis B en/of C.

Alle kandidaten moeten worden gescreend op actieve hepatitis B en C, ongeacht een eerdere voorgeschiedenis daarvan.

a. Screening op hepatitis B. Alle kandidaten moeten bij de screening een monster afstaan voor de volgende testen: HBsAg (hepatitis B-opervlakte-antigeen), anti-HBc (totaal hepatitis B-kernantilichaam) en een HBV-DNA virale assay (nucleïnezuurtest voor hepatitis B-virus-DNA).

i. Een kandidaat komt niet in aanmerking als HbsAg positief is of HBV-DNA positief/detecteerbaar is.

ii. Een kandidaat komt in aanmerking als het anti-HBc positief is en zowel HBsAg als HBV-DNA negatief zijn, aangezien dit zou wijzen op een eerdere infectie met hepatitis B. Bij alle kandidaten moet anti-HBc worden verkregen om onderscheid te kunnen maken tussen een acute infectie en een mogelijke reactivatie van hepatitis B tijdens het onderzoek bij kandidaten die niet eerder met hepatitis B zijn geïnfecteerd.

iii. Een kandidaat die momenteel een antivirale therapie voor chronische hepatitis B krijgt, komt niet in aanmerking.

b. Screening op hepatitis C:

iv. Een kandidaat die momenteel een antivirale therapie voor chronische hepatitis C krijgt, komt niet in aanmerking.

v. Alle andere kandidaten, ook zij die nooit zijn behandeld of die een antivirale therapie voor chronische hepatitis C hebben voltooid, moeten bij de screening een eenmalige HCV-RNA-loadtest (ook nucleïnezuurtest [NAT] voor HCV-RNA genaamd) ondergaan.

- Een kandidaat komt niet in aanmerking als zijn HCV-RNA-loadtest positief/detecteerbaar is.
- Kandidaten die met een antivirale therapie voor chronische hepatitis C zijn behandeld, moeten deze ten minste 6 maanden vóór de screening voltooid hebben en moeten op het moment van screening een negatief HCV-RNA hebben.
- Kandidaten met een gedocumenteerde of zelfgerapporteerde voorgeschiedenis van HCV moeten op het moment van screening een negatief HCV-RNA hebben (eenmalige test).

2. Significante onderliggende leverziekte. Een kandidaat komt niet in aanmerking als een van de volgende reeds bestaande diagnoses, die wijzen op een significante onderliggende leverziekte, in het medisch dossier aanwezig is:

- levercirrose;
- portale hypertensie; of
- hepatische encefalopathie.

Alle kandidaten die de hierboven vermelde reeds bestaande diagnoses niet hebben, moeten bij de screening de volgende beoordelingen laten uitvoeren:

- Meting van serumalbumine. Een kandidaat komt niet in aanmerking als het serumalbuminegehalte lager is dan de ondergrens van normaal van het onderzoekslaboratorium.
- Leverfibrose $\geq$ stadium 3. De volgende resultaten wijzen op fibrose $\geq$ stadium 3 en zijn reden tot uitsluiting van de kandidaat:
 - FibroScan, met een score $> 8,3$ kPa-eenheden
 - FibroTest/ FibroSURE met een resultaat $> 0,48$
 - AST-Platelet Ratio Index (APRI) > 1

NB: als er resultaten van meer dan één modaliteit voor de evaluatie van leverfibrose beschikbaar zijn (bijv. resultaten van zowel de FibroScan als de FibroSURE), moet het resultaat van de FibroScan worden gebruikt voor de bepaling van de leverfibrose, aangezien dit voorrang heeft op de andere modaliteiten.

3. Infectie met humaan immunodeficiëntievirus.

4. Eerdere overgevoeligheid voor rhGAA.

5. Reeds bestaande anti-AAV-neutraliserende antilichaamtiter $> 1:1$.

6. Hoge antilichaamtiter in reactie op rhGAA (anti-GAA $> 1:30.000$).

7. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel in de afgelopen zes maanden (vaccinatie-onderzoeken zijn toegestaan; observatie-onderzoeken zijn toegestaan na overleg met de medisch toezichthouder van de opdrachtgever).

8. Kandidaat heeft invasieve beademing of niet-invasieve beademing nodig in wakkere en rechtop staande toestand.

9. Elke verandering in ademhalingspierkrachttraining binnen 90 dagen voorafgaand aan geïnformeerde toestemming (voor deelnemers die

ademhalingsspierkrachttraining krijgen) of starten met ademhalingsspierkrachttraining vóór dag 0.

10. Kandidaat heeft eerder een vector of middel voor genoverdracht ontvangen.

11. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met sirolimus (zie sectie 7.6.5.1), zoals geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een sterke of matige inductor of remmer van CYP3A4 zijn - alleen uitgesloten tijdens de immunosuppressieve periode met sirolimus.

12. Levende vaccins binnen 30 dagen voorafgaand aan de geïnformeerde toestemming en voor de duur van het onderzoek.

13. Gebruik van systemische immunosuppressieve middelen (bijv. corticosteroïden) binnen 30 dagen voorafgaand aan de geïnformeerde toestemming en tot dag 0 voorafgaand aan de toediening van SPK-3006.

14. Actieve maligniteit (met uitzondering van niet-melanome huidkanker).

15. Voorgeschiedenis van leverkanker.

16. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

17. Elk bewijs van een actieve infectie op het moment van het infuus met SPK-3006.

18. Bekende allergie of overgevoeligheid voor het onderzoeksproduct SPK-3006 of sirolimus.

19. Een gelijktijdige klinisch significante aandoening waardoor de potentiële deelnemer de vervolgonderzoeken tijdens de loop van het onderzoek niet kan voltooien, of een andere aandoening die de kandidaat naar de mening van de onderzoeker en/of de opdrachtgever ongeschikt maakt om deel te nemen aan het onderzoek.

20. Kandidaat is niet in staat of bereid zich te houden aan het bezoekschema en de onderzoeksevaluaties die worden beschreven in het klinisch protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2021
Aantal proefpersonen: 2
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2022
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	EUCTR2019-001283-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04093349
CCMO	NL72791.000.20