

Een fase 1/2, open-label onderzoek naar de veiligheid en dosering van adeno-geassocieerd virus (AAV) serotype 8 (AAV8)-gemedieerde genoverdracht van glucose-6-fosfatase (G6Pase) bij volwassenen met glycogeenstapelingsziekte type Ia (GSDIa)

Gepubliceerd: 13-07-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstelling: Bepalen van de veiligheid van één intraveneuze (IV) dosis DTX401 bij volwassenen met GSDIa, inclusief de incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's). Secundaire doelstelling: Vaststellen van een dosis DTX401...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48684

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

401GSDIA01

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

GSD I, Ziekte van Von Gierke

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ultragenyx Pharmaceutical, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adeno-geassocieerd virus serotype 8 (AAV8), glucose-6-fosfatase (G6Pase), glycogeenstapelingsziekte type Ia (GSDIa)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling:

Bepalen van de veiligheid van één intraveneuze (IV) dosis DTX401 bij volwassenen met GSDIa, inclusief de incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling:

Vaststellen van een dosis DTX401 waarmee symptoomvrije euglykemie wordt bereikt (glucose $\geq$ 60 mg/dl [$\geq$ 3,33 mmol/l]) tijdens een gecontroleerde vastentest, voor verdere klinische ontwikkeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voorgaande studies bij dieren lieten een lange termijn correctie van de restverschijnselen van de ziekte zien, inclusief een correctie van vastende hypoglykemie, reductie van urinezuur, triglyceriden en cholesterol; verbeterde groei; reductie in hepatomegalie en nefromegalie; en een reductie in

melkzuuracidose (konijn model).

Histologisch was er ook een reductie in glycogeen depositie in de lever, en recente data liet preventie zien van hepatocellulair adenoom en hepatocellulair carcinoom.

De verwachting is dat glucose-6-fosfatase genoverdracht effectief gaat zien bij de behandeling van GSDIa omdat de ziekte is veroorzaakt door mutaties met een enkel gen. Momenteel is er geen genoverdracht product goedgekeurd voor de behandeling van GSDIa. Afgaande op eerdere klinische ervaring met AAV8, is de verwachting dat DTX401 resulteert in constante (minstens 3 jaar na vector infusie) afgifte van G6PC. In tegenstelling tot andere behandelingsopties (zoals bijv. voedingssupplementen), geeft G6PC genoverdracht de potentie om de onderliggende deficiëntie voor langere tijd te corrigeren met een enkele IV infusie.

Bovendien moet verhoogde G6Pase activiteit ervoor zorgen dat bij patiënten met GSDIa hypoglycemische episoden en lange termijn complicaties die geassocieerd worden met GSDIa vermeden worden, waardoor de kwaliteit van leven er aanzienlijk op vooruit moet gaan.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Bepalen van de veiligheid van één intraveneuze (IV) dosis DTX401 bij volwassenen met GSDIa, inclusief de incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's).

Secundaire doelstelling:

Vaststellen van een dosis DTX401 waarmee symptoomvrije euglykemie wordt bereikt (glucose ≥ 60 mg/dl [$\geq 3,33$ mmol/l]) tijdens een gecontroleerde vastentest, voor verdere klinische ontwikkeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2, open-label, eenarmig, multicenter onderzoek naar de veiligheid en dosering van DTX401 bij volwassenen met GSDIa. De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid van één IV dosis DTX401, inclusief de incidentie van DLT's. De tweede doelstelling van het onderzoek is het bepalen van de optimale biologische dosis (OBD) van DTX401 door de tijd (in minuten) tot de eerste hypoglykemische aanval te meten (gedefinieerd als glucose < 60 mg/dl [$< 3,33$ mmol/l]) tijdens een gecontroleerde vastentest, die eindigt wanneer hypoglykemie optreedt of na 15 uur.

Proefpersonen die in aanmerking komen, krijgen één IV-infuus met DTX401. Er worden drie proefpersonen ingeschreven in cohort 1 en in elk opvolgend cohort. Nadat de derde patiënt 12 weken in het cohort is opgenomen, wordt aan de hand van de 'continual reassessment method' (CRM) een dosis voor het volgende cohort vastgesteld op basis van de gegevens uit het vorige cohort. Het besluit om door

te gaan wordt gemaakt nadat de Data Monitoring Committee (DMC) de veiligheidsgegevens van alle proefpersonen in een dosiscohort van minstens 12 weken heeft beoordeeld.

Proefpersonen die zijn ingeschreven in onderzoek 401GSDIA01 zullen 52 weken worden bewaakt. Tijdens het proces van geïnformeerde toestemming voor dit onderzoek worden proefpersonen geïnformeerd over het follow-uponderzoek op de lange termijn van 4 jaar om de retentie van proefpersonen in dit uitbreidingsonderzoek te verhogen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten ontvangen een enkele IV infusie DTX401.

Inschatting van belasting en risico

Dit is de eerste studie met DTX401 bij mensen. Daardoor is het nog niet bekend wat te verwachten bijwerkingen zijn voor het middel. Er zijn echter wel mogelijke bijwerkingen (ontsteking van de lever) te verwachten door gebruik van de vector. Mogelijke bijwerkingen door gebruik van orale steroïden zijn: rusteloosheid, hoofdpijn, verhoogde bloedsuikers, prikkelbaarheid en gewichtstoename. Bij mensen met GSDIa is er ook een verhoogde kans op verhoogde lactaatspiegel van het bloed en triglyceriden wat kan leiden tot een ontsteking van de alvleesklier en/of overgeven. Daarnaast zijn er nog mogelijke bijwerkingen door de studieprocedures.

Voor dit onderzoek is het nodig dat de patient 8 keer naar de onderzoekslocatie komt. Vijf keer zal er een fasting challenge (max15uur) plaatsvinden, waardoor een patient *s nachts in het ziekenhuis moet blijven, totaal max 24 uur. Daarnaast 3x een bezoek in het ziekenhuis. Voor patienten zijn er weinig tot geen alternatieven beschikbaar. In een periode van 12 weken zal elke 4 tot 5 dagen een (thuis) visite plaatsvinden (18 bezoeken in totaal).

Contactpersonen

Publiek

Ultragenyx Pharmaceutical, Inc.

Memorial drive 840
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Ultragenyx Pharmaceutical, Inc.

Memorial drive 840
Cambridge MA 02139
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. Bereid en in staat zijn om schriftelijke toestemming te verlenen.
2. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar oud.
3. Gedocumenteerde GSDIa, bevestigd met een moleculaire test.
4. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van ≥ 1 hypoglykemische aanval met glucose < 60 mg/dl ($< 3,33$ mmol/l).
5. Proefpersoon heeft stabiele GSDIa; geen ziekenhuisopname voor ernstige hypoglykemie in de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek.
6. Resultaten van de hematologie- en coagulatietesten liggen binnen het normale bereik of, indien deze buiten het normale bereik vallen, zijn naar oordeel van de onderzoeker niet klinisch significant.
7. Geen bekende allergie voor een bestanddeel van DTX401.
8. Bereid en in staat zijn om te voldoen aan de onderzoeksprocedures en -vereisten, waaronder periodieke ziekenhuisopname, frequente bloedafnames en urineverzameling gedurende 24 uur.
9. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens de toediening van DTX401 en gedurende 52 weken na toediening van DTX401, om mogelijke overdracht van de AAV-vector te voorkomen (Sectie 9.2.1).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Glucosegehalte bij screening of uitgangswaarde (dag 0) van < 60 mg/dl ($< 3,33$ mmol/l); proefpersonen kunnen opnieuw worden gescreend nadat de glucose gereguleerd en stabiel is, naar oordeel van de onderzoeker.
2. Levertransplantatie, waaronder celtherapie met hepatocyten/leverceltransplantatie.
3. Aanwezigheid van leveradenoom > 5 cm groot.
4. Aanwezigheid van leveradenoom > 3 cm en ≤ 5 cm groot, met een gedocumenteerd groeipercentage van $\geq 0,5$ cm per jaar.
5. Ernstige leverontsteking of -cirrose, bevestigd aan de hand van beeldvorming of een van de volgende laboratoriumafwijkingen: alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaat-aminotransferase $>$ de bovengrens van normaal (ULN), totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN of alkalinefosfatase $> 2,5 \times$ ULN. Leverfunctietests kunnen worden herhaald tijdens de screeningsperiode, naar het oordeel van de onderzoeker.
6. Serumcreatinine $> 2,0$ mg/dl.
7. Triglyceriden ≥ 1000 mg/dl ten tijde van het screeningsbezoek.
8. Aanwezigheid van actieve infectie met het hepatitis B- of C-virus of voorgeschiedenis van behandeling hiervoor.
9. Voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus EN een van onderstaande: Aantal CD4+ cellen < 350 cellen/mm³, verandering van antiretrovirale therapie binnen 6 maanden voorafgaand aan dag 0, of virale belasting > 200 stuks/ml, op 2 verschillende momenten, gemeten aan de hand van de polymerasekettingreactie.
10. Voorgeschiedenis van een maligniteit waarvoor de proefpersoon in de afgelopen 2 jaar is behandeld, met uitzondering van prostaatkanker behandeld met 'waakzaam afwachten', of chirurgisch verwijderde huidkanker (non-melanoom).
11. Actieve infectie (viraal of bacterieel).
12. Neutraliserend-antilichaamtiter tegen AAV8 $\geq 1:5$.
13. Deelname (momenteel of in het verleden) aan een ander onderzoek naar genoverdracht.
14. Deelname aan een ander onderzoek met een experimenteel product binnen 3 maanden voorafgaand aan screening.
15. Heeft een positieve serumzwangerschapstest bij de screening (alleen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd), een positieve urinezwangerschapstest bij de uitgangswaarde (dag 0; alleen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd), of geeft borstvoeding.
16. Heeft een andere ernstige medische aandoening die, naar oordeel van de onderzoeker, een risico vormt voor de proefpersoon of van invloed kan zijn op het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	17-10-2019
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2021
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	EUCTR2016-003023-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03517085
CCMO	NL65556.000.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-11-2021

Datum resultaten gemeld: 09-01-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
04-01-2023