

Protocolnummer: CSL222_3004

Protocoltitel: Fase 3, open-label, enkelvoudige dosis multicenterstudie waarin de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van CSL222 (etranacogene dezaparvovec) wordt onderzocht, toegediend aan mannelijke adolescenten (≥ 12 tot < 18 jaar) met ernstige of matig ernstige hemofilie B.

IMP: CSL222 (voorheen AMT061 genoemd)

Opdrachtgever: CSL Behring

Achtergrond:

Congenitale hemofilie B is een erfelijke bloedingsstoornis die wordt gekenmerkt door een verhoogde bloedingsneiging als gevolg van een gedeeltelijk of volledig tekort aan het essentiële bloedstollingseiwit, factor IX (FIX), als gevolg van mutaties in het respectieve stollingsfactorgen. Hemofilie B is een X-gebonden, recessieve aandoening die voornamelijk bij mannen voorkomt.

CSL222 (voorheen AMT061 genoemd; Internationale Generieke Naam: etranacogene dezaparvovec; HEMGENIX[®]) is een somatisch gentherapieproduct dat erop gericht is een nucleïnezuur-expressiecasette af te leveren die de expressie en synthese van het functionele FIX-eiwit in de lever van patiënten met hemofilie B kan stimuleren. CSL222 is een recombinante adeno-geassocieerde virale vector serotype 5 (AAV5) die de coderingssequentie bevat voor de Padua-variant van de menselijke FIX (hFIX Padua), codon-geoptimaliseerd voor optimale expressie bij mensen, onder de controle van een leverspecifieke promotor (CSL222 is ook gekend onder de naam AAV5-hFIXco-Padua). Een eenmalige behandeling met CSL222 stelt de patiënt in staat om continu het functionele hFIX-Padua-eiwit te produceren op een niveau dat de ernst van zijn/haar hemofilie B wijzigt en is momenteel goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen.

Klinische Studie

De klinische studie zal wereldwijd worden uitgevoerd en is een open-label enkelvoudige dosisstudie, die bedoeld is om de klinische gegevens te genereren die nodig zijn om de vooruitgang van CSL222-gentherapie te beoordelen bij de adolescentenpopulatie van patiënten met ernstige of matig ernstige hemofilie B, door de jaarlijkse bloedingsfrequentie en de FIX-activiteit te evalueren en het veiligheidsprofiel te karakteriseren.

Deze klinische studie zal mannelijke adolescenten (≥ 12 tot < 18 jaar) met ernstige of matig ernstige hemofilie B inschrijven, in het Universitair Ziekenhuis Leuven (UZ Leuven) en zal naar verwachting plaatsvinden tussen 01-okt-2025 en 24-okt-2033.

Ingeschreven proefpersonen zullen een eenmalige intraveneuze infusie van CSL222 krijgen. De proefpersonen zullen na toediening van CSL222 gedurende in totaal 5 jaar worden opgevolgd om de duurzaamheid van de werkzaamheid en de langetermijnveiligheid te beoordelen.

Beoordeling van potentiële risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu

CSL222 is een recombinante replicatie-deficiënte adeno-geassocieerde virale vector (rAAV). De toediening van CSL222 is beperkt tot een paar ziekenhuizen en een klein aantal proefpersonen. Op ziekenhuisniveau zullen de zorgverleners die bij de studie betrokken zijn, naar behoren worden getraind in de omgang met GGO's. Om accidentele blootstelling van personeel, nauwe contacten of het milieu aan het product te minimaliseren, zullen de centra de beste praktijken op het gebied van bioveiligheid toepassen. Bovendien zullen risicobeperkende procedures worden toegepast in het geval van een lekkage of onbedoeld direct contact met het GGO.

De proefpersonen die CSL222 toegediend krijgen, worden begeleid om het risico op overdracht aan derden te minimaliseren, zoals het niet doneren van bloed of van organen, weefsels of cellen voor transplantatie op enig moment na de behandeling met CSL222. Ze worden ook geadviseerd om gedurende 1 jaar, te beginnen op de dag van de behandeling met CSL222, barrièremethoden voor anticonceptie te gebruiken. Verschillende (niet-)klinische studies, evenals studies uit de wetenschappelijke literatuur, gaven aan dat infectieuze rAAV-deeltjes niet langer dan 4 dagen na intraveneuze toediening in sperma aanwezig zijn.

Bovendien worden zorgverleners geadviseerd over de juiste omgang met afvalmateriaal dat tijdens de voorbereiding en infusie van CSL222 wordt gegenereerd uit besmette medische hulpmiddelen.

Het risico op een bijwerking als gevolg van (horizontale) overdracht aan derden is onwaarschijnlijk vanwege de extreem lage deeltjesconcentratie aanwezig in biologische vloeistoffen die door met CSL222 behandelde patiënten worden uitgescheiden op nauwe contacten of in de omgeving. In het hypothetische geval dat onbedoelde blootstelling van derden aan infectieuze CSL222 zou plaatsvinden binnen de directe periode na infusie, zou een immuunrespons op de deeltjes, expressie van hFIX-Padua, of het optreden van bijwerkingen gerelateerd aan deze blootstelling kunnen optreden. De kans dat een dergelijke onbedoelde blootstelling tot deze uitkomsten zou leiden, is uiterst klein.

Bovendien, in het onwaarschijnlijke geval dat horizontale genoverdracht plaatsvindt, is er weinig risico dat de CSL222-sequenties een selectief voordeel aan bacteriën zullen geven; CSL222 bevat geen prokaryotische promotoren, antibiotica of andere soorten resistentiegenen, of genen die hun proliferatie zouden kunnen bevorderen of remmen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat CSL222 de controle van pathogene micro-organismen verstoort of de natuurlijke dynamiek van microbiële populaties of de biogeochemische cycli van het milieu van de betrokken centra beïnvloedt.

De rAAV heeft geen rep- en cap-genen van het natuurlijke adeno-geassocieerde virus (ook wel wild-type AAV genoemd). Vanwege de afwezigheid van rep- en cap-genen zal de vector blijven

bestaan als een niet-genoom-geïntegreerd episoom en zal deze niet repliceren en geen virale deeltjes produceren. De rAAV-expressiecassette zal worden verwerkt door de levercellen van de gastheer, resulterend in de expressie van het functioneel humaan factor IX (Padua)-eiwit in het bloed.

Hoewel menselijke infecties met wild-type AAV vaak voorkomen, is er geen bewijs dat ze pathogeen zijn voor mensen. Als zodanig zijn AAV geclassificeerd als een biologisch agens van Groep 1, gedefinieerd als agentia die onwaarschijnlijk ziekten bij mensen veroorzaken volgens de Europese Richtlijn 2000/54/EC inzake de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk.

De mogelijke nadelen of risico's van een opzettelijke vrijgave zijn laag en kunnen als verwaarloosbaar worden beschouwd, net als bij behandeling met CSL222, omdat wild-type AAV niet betrokken lijkt te zijn bij milieuprocessen, en geen van de genetische modificaties die aan wild-type AAV zijn aangebracht tijdens de ontwikkeling van CSL222, worden verwacht deze eigenschap te veranderen. Daarom wordt niet verwacht dat de vrijgave van CSL222 gepaard gaat met enige milieueffecten.

Patiënten die behandeld zijn met CSL222 mogen geen bloed, sperma, of organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie om onbedoelde blootstelling van niet-behandelde patiënten te voorkomen. Nadat een mannelijke patiënt is behandeld met CSL222, moeten de patiënt en zijn eventuele vrouwelijke partner bovendien gedurende 12 maanden zwangerschap vermijden en effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. barrièreanticonceptie zoals condoom of pessarium). Dit is om het theoretische risico te voorkomen dat het Factor IX-gen van de CSL222-behandeling van de vader wordt overgedragen op het kind met onbekende gevolgen.

In het geval van onbedoelde vrijgave (opzettelijk of per ongeluk) omvat de follow-up de "Maatregelen te nemen in het geval van onbedoelde blootstelling" die worden beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van het product dat beschikbaar is op <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix> en voortdurende monitoring in het geval van zwangerschappen, zoals beschreven in het formulier voor geïnformeerde toestemming van de proefpersoon.

Gezien het lage risico dat CSL222 vormt voor mensen en het milieu, en gezien de bio-ricisobeheersmaatregelen die zijn genomen om blootstelling aan de vector te minimaliseren, kan het algehele risico van laatstgenoemde voor mens en milieu als verwaarloosbaar worden beschouwd.