

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

Opdrachtgever: uniQure biopharma B.V., Paasheuvelweg 25a, 1105 BP Amsterdam, Nederland

Achtergrond

Hemofilie B is een erfelijke bloedingsstoornis die wordt gekenmerkt door een verhoogde bloedingsneiging als gevolg van het gedeeltelijk of geheel ontbreken van factor IX (FIX). De huidige behandelingen voor hemofilie B omvatten intraveneuze infusies van in de handel verkrijgbaar recombinante of van plasma afgeleide FIX-concentraten op het moment van een bloeding ('on-demand'-therapie) of met regelmatige intervallen ter preventie van bloedingen (profylactische behandeling).

Door uniQure is een experimenteel geneesmiddel voor genterapie (AMT-061, een recombinant serotype 5 adeno-geassocieerde virale vector die een codon-geoptimaliseerd menselijk factor IX-gen bevat) ontwikkeld om de sequentie die menselijk FIX codeert bij de lever af te leveren, en zodoende aanhoudende niveaus van FIX-activiteit in plasma mogelijk te maken bij volwassen patiënten die lijden aan ernstige of matig ernstige hemofilie B. Somatische genterapie voor hemofilie B biedt mogelijkheden voor verschuiving van de ernst van de ziekte van ernstig naar een matig ernstig of licht hemofiliefenotype of complete verbetering via continue endogene productie van FIX-eiwit na één enkele toediening van adeno-geassocieerde virale vectordeeltjes. Zelfs door een kleine stijging in constant circulerend FIX-eiwit kan het bloedingsfenotype al aanzienlijk verbeteren.

Klinische studie

De klinische studie, die uitgevoerd zal worden in centra in Leuven en Brussel, is een open-label klinische studie met één enkele dosis die is bedoeld om de werkzaamheid van AMT-061 in termen van endogene FIX-activiteit en bloedingsfrequentie op jaarbasis aan te tonen, en om het veiligheidsprofiel van het middel verder te beschrijven.

De studie bij volwassen patiënten die lijden aan ernstige of matig ernstige hemofilie B zal volgens planning beginnen in het vierde kwartaal van 2018.

Proefpersonen zullen één enkel intraveneus infuus met AMT-061 krijgen toegediend en zal worden toegestaan om hun gewone FIX-behandeling in de eerste week na dosistoediening voort te zetten. Eén week na toediening van het experimentele geneesmiddel zal de endogene FIX-activiteit worden beoordeeld. Proefpersonen zullen in de opvolgingsfase na behandeling gedurende één jaar en daarna gedurende nog eens vier jaar in een langetermijnopvolgingsfase worden gevolgd om de werkzaamheid en de veiligheid op de lange termijn te beoordelen.

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

AMT-061 is een recombinante, replicatie-deficiënte, adeno-geassocieerde virus-gebaseerde vector; de beoogde toepassing is beperkt tot een paar ziekenhuiscentra en het aantal te behandelen patiënten is beperkt. Horizontale genoverdracht is onwaarschijnlijk, vanwege de extreem lage aantallen AMT-061-deeltjes die tijdens de studie mogelijk in het milieu vrijkomen, ofwel per ongeluk ofwel door excretie. Zelfs als horizontale genoverdracht zou optreden, zouden AMT-061-sequenties geen selectief voordeel opleveren voor bacteriën: AMT-061 bevat geen prokaryotische promotoren, geen antibiotica- of andere resistentiegenen of genen die de groei hiervan zouden bevorderen of beperken. Daarom is het onwaarschijnlijk dat de vector de regulatie van pathogene micro-organismen verstoort of een effect heeft op de natuurlijke dynamiek van microbiële populaties of de biogeochemische cycli op welke plaats in het milieu dan ook.

Vanwege het ontbreken van virale rep- en cap-genen zal de vector als episoom aanwezig blijven en zal deze zich niet vermenigvuldigen of virale deeltjes produceren. De expressiecassette zal door gastheercelenzymen worden getranscribeerd en vertaald, wat leidt tot expressie van het menselijke PADUA factor IX-eiwit.

Hoewel infecties bij de mens vaak voorkomen, is van het wild-type AAV niet bekend dat het bij mensen een pathogeen virus is en kan het worden geclassificeerd als een biologisch agens van risicogroep 1, in de EU gedefinieerd als 'een agens waarvan het onwaarschijnlijk is dat het bij de mens een ziekte kan veroorzaken' volgens Richtlijn 2000/54/EG betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk.

Van wild-type AAV is niet bekend dat het betrokken is bij milieugerelateerde processen en van geen van de genetische modificaties die tijdens constructie van AMT-061 bij wild-type AAV worden aangebracht wordt verwacht dat deze enige impact op deze eigenschap zal hebben. Derhalve wordt geen impact op het milieu verwacht na het vrijkomen van AMT-061.

Het uiteindelijke genetisch gemodificeerd organisme (GGO) komt niet vrij in het milieu, maar zal aan patiënten worden toegediend in een gecontroleerd gebied (klinisch centrum). In ziekenhuiscentra zullen adequaat getrainde zorgverleners in de studie bij de veilige behandeling van GGO's betrokken zijn en zullen de beste bioveiligheidspraktijken worden geïmplementeerd om onbedoelde blootstelling aan het product tot een minimum te beperken, of het nu gaat om personeel, contactpersonen of het milieu. Er zullen veiligheidsprocedures worden ingevoerd voor het geval dat het GGO gemorst wordt of dat personen met het GGO werken hiermee direct in contact komen.

Gezien het lage risico dat AMT-061 voor mensen en het milieu vormt en gezien de biorisicobeheersingsmaatregelen die worden toegepast om de blootstelling aan de vector nog verder te verminderen, kan het algehele risico hiervan voor mensen en het milieu als verwaarloosbaar worden beoordeeld.