

Een open-label fase 1b-onderzoek naar de veiligheid/*proof-of-concept* ter beoordeling van de effecten van oraal QLT091001 bij proefpersonen met amaurosis congenita van Leber (LCA) of retinitis pigmentosa (RP) veroorzaakt door erfelijke deficiënties van het eiwit Retinal Pigment Epithelial 65 (RPE65) of van lecithine:retinol-acyltransferase (LRAT)

Gepubliceerd: 10-06-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

• Beoordeling of behandeling gedurende 7 dagen met oraal QLT091001 de visuele functie kan verbeteren bij proefpersonen met amaurosis congenita van Leber (LCA) of retinitis pigmentosa (RP) veroorzaakt door mutaties in het RPE65- of LRAT-gen•...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Visusstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38343

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RET IRD 01

Aandoening

- Visusstoornissen

Synoniemen aandoening

Retinitis Pigmentosa / Erfelijke oogaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: QLT Inc.

Overige ondersteuning: Commercial Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amaurosis congenita van Leber (LCA), retinitis pigmentosa (RP)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van visie;

Beoordeling van de veiligheid

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase 1b-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, de verdraagbaarheid en het *proof-of-concept* van oraal QLT091001 als nieuwe behandeling voor proefpersonen met amaurosis congenita van Leber (LCA) of retinitis pigmentosa (RP) door erfelijke mutaties in RPE65 (dat codeert voor het eiwit Retinal Pigment Epithelial 65) of LRAT (dat codeert voor het enzym lecithine:retinol-acyltransferase). Het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met het protocol, met de richtlijnen voor goede klinische praktijk (GCP) zoals vastgelegd in de International Conference on Harmonization (IHC) en met Part C, Division 5 van de Canadian Food and Drug Regulations.

Proefpersonen met LCA of RP worden in ongeveer 2-3 onderzoekscentra in Noord-Amerika gerekruteerd en volwassen proefpersonen met RP in ongeveer 3 onderzoekscentra in de Europese Unie.

In Canada is aan dit protocol een extra protocol RET IRD 01 (fMRI) toegevoegd, dat de procedures beschrijft van functionele magnetische kernspinresonantie (fMRI) die moeten worden uitgevoerd samen met dit hoofdprotocol, indien haalbaar en indien hiervoor afzonderlijk geïnformeerde toestemming is verkregen. Zie het aanvullende protocol RET IRD 01 (fMRI) voor meer informatie.

Doel van het onderzoek

- Beoordeling of behandeling gedurende 7 dagen met oraal QLT091001 de visuele functie kan verbeteren bij proefpersonen met amaurosis congenita van Leber (LCA) of retinitis pigmentosa (RP) veroorzaakt door mutaties in het RPE65- of LRAT-gen
- Beoordeling van de duur van de verbetering in de visuele functie (indien waargenomen) bij proefpersonen met LCA of RP veroorzaakt door mutaties in het RPE65- of LRAT-gen na 7 dagen behandeling met oraal QLT091001
- Beoordeling van de veiligheid van oraal QLT091001 eenmaal daags gedurende 7 dagen bij proefpersonen met LCA of RP veroorzaakt door mutaties in het RPE65- of LRAT-gen

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, *proof-of-concept* fase 1b-onderzoek. In het onderzoek worden maximaal 28 proefpersonen opgenomen met LCA of RP veroorzaakt door een erfelijke deficiëntie van RPE65 of LRAT (maximaal 14 proefpersonen per ziektecohort). De proefpersonen in elke cohort (met twee genmutatiesubgroepen) krijgen gedurende 7 dagen eenmaal daags oraal een oplaaddosis QLT091001 (40 mg/m²) toegediend. Dit was de hoogst toegediende dosis in onderzoek RET HV 01. Proefpersonen met LCA of RP worden in ongeveer 2-3 onderzoekscentra in Noord-Amerika gerekruteerd en volwassen proefpersonen met RP in ongeveer 3 onderzoekscentra in de Europese Unie.

De proefpersonen worden poliklinisch behandeld maar krijgen de onderzoeksbehandeling op elke behandeldag onder medisch toezicht in de onderzoekskliniek toegediend. Gedurende de behandelingsperiode van het onderzoek en gedurende 7 dagen na de behandeling moeten de proefpersonen zware lichamelijke inspanning beperken; daarnaast worden ze geïnstrueerd zich te houden aan voedingsrichtlijnen om overmatige inname van vitamine A te voorkomen om zo de invloed van dergelijke factoren op de beoordeling van de veiligheidsvariabelen in dit onderzoek te verkleinen.

Bij elke proefpersoon worden beide ogen beoordeeld. Follow-upbezoeken worden gecontinueerd tot en met 12 maanden na de behandeling. Vervolgens worden er, afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker, elke drie maanden extra follow-upbezoeken gepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen in de onderzoekskliniek onder medisch toezicht gedurende 7 dagen eenmaal daags oraal een oplaaddosis van 40 mg/m² QLT091001 toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De voornaamste risico's van QLT091001 en 9-cis-retinol bij de mens zijn onbekend maar kunnen * bij de dosis en behandelingsduur die voor dit onderzoek zijn gepland * en afgaande op toxicologische onderzoeken bij ratten en primaten en op ervaring bij de mens met andere orale retinoïdbevattende geneesmiddelen, onder meer negatieve effecten op de lever omvatten. Deze effecten worden gemonitord door analyse van serumchemie en zijn doorgaans reversibel. De risico's van dagelijkse orale toediening van QLT091001 gedurende 7 dagen bij de mens werden onderzocht in een fase 1a-onderzoek met gezonde vrijwilligers. Deze en andere risico's bij de mens zijn nader beschreven in het patiënten informatie en toestemming formulier.

De potentiële voordelen van QLT091001 zijn:

- het vermogen om isorodopsine in de fotoreceptoren te produceren zou leiden tot een verbeterde visus bij proefpersonen bij wie in zekere mate fotoreceptoren en de architectuur van de retina behouden zijn gebleven;
- behoud van een deel van de visusfunctie met deze methode voorkomt mogelijk ook de progressieve degeneratie van de retina die bij deze proefpersonen wordt waargenomen.

Contactpersonen

Publiek

QLT Inc.

887 Great Northern Way, Suite 101
V5T 4T5 Vancouver
CA

Wetenschappelijk

QLT Inc.

887 Great Northern Way, Suite 101
V5T 4T5 Vancouver
CA

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. De proefpersonen hebben LCA óf RP, met een mutatie in RPE65 of LRAT, met de volgende indeling:
 - a. de proefpersonen met LCA zijn 5 tot en met 65 jaar met een diagnose van LCA gesteld door een oftalmogeneticus of kinderoogarts;
 - b. de proefpersonen met RP zijn 18 tot en met 65 jaar (voor Canada, Duitsland, Nederland en het Verenigd Koninkrijk), respectievelijk 8 tot en met 65 jaar (uitsluitend voor de VS) met een diagnose van RP gesteld door een oftalmogeneticus of oogarts.
2. Voor opname in dit onderzoek komen proefpersonen in aanmerking met een best gecorrigeerde gezichtsscherpte volgens de standaard ETDRS-kaart van 3 letters of beter (20/800 Snellen-equivalent), maar ook proefpersonen met een lagere ETDRS-score als uit 'spectral domain' OCT en FAF blijkt dat er nog sprake is van een functionerende fotoreceptorlaag.
3. Vruchtbare meisjes of vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten bij screening (d.w.z. ≥ 19 dagen voor dag -1 en op dag -1) een negatieve zwangerschapstest in serum hebben (sensitiviteit ≥ 25 mIE/ml) en moeten 2 adequate anticonceptiemethoden toepassen of zich gedurende ten minste 2 maanden volledig onthouden van geslachtsgemeenschap.
Adequate anticonceptiemethoden zijn onder meer (1) orale anticonceptiva (met uitzondering van laaggedoseerde orale formuleringen), implanteerbare of injecteerbare anticonceptiva of een spiraaltje (IUD) met een aanvullende barrièremethode (pessarium met een zaaddodende gel OF condooms met een zaaddodend middel), (2) een tweevoudige barrièremethode (pessarium met een zaaddodende gel EN condooms met een zaaddodend middel), (3) vasectomie bij de partner en (4) volledige onthouding.;4. Jongens of mannen moeten tijdens de behandel fase en gedurende 2 maanden na beëindiging van het gebruik van het onderzoeksmiddel (1) ermee instemmen zich volledig te onthouden van geslachtsgemeenschap, (2) een vasectomie hebben ondergaan of (3) bij geslachtsgemeenschap een barrièremethode (condooms) met een zaaddodend middel te

gebruiken.

5. Proefpersonen die geïnformeerde toestemming geven en, indien van toepassing, instemmen met het onderzoek (geldt voor proefpersonen van 7 jaar en ouder). Voor minderjarige proefpersonen moet de ouder of voogd een voor het onderzoek goedgekeurd formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen. Bedenk dat het gebruik van de term 'proefpersoon' in dit protocol ook, waar van toepassing, de ouder/voogd van minderjarige proefpersonen kan omvatten.

6. Proefpersonen die bereid zijn zich aan het protocol te houden.;In Nederland zullen alleen volwassen patiënten met RP (ouder dan 18 jaar) geïnccludeerd worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die actief deelnemen aan een onderzoek naar een experimentele behandeling of die in de 60 dagen voor dag 0 een experimentele behandeling hebben ondergaan.
2. Proefpersonen met een klinisch belangrijke abnormale lichamelijke bevinding bij screening.
3. Proefpersonen die een voorgeschreven of in de onderzoeksfase verkerend oraal retinoïdbevattend geneesmiddel hebben gebruikt (bijv. Accutane/Roaccutane® of Soriatane/Neotigason®) in de 6 maanden voor dag 0 en proefpersonen die hun eerdere orale retinoïdbevattende medicatie niet verdroegen, worden uitgesloten ongeacht de tijdsduur van de laatste blootstelling.
4. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van diabetes of chronische hyperlipidemie, hepatitis, pancreatitis of cirrose.
5. Proefpersonen met leverfalen, niet-gereguleerde schildklier-aandoening, overgevoeligheid voor retinoïden of hypervitaminose A.
6. Proefpersonen met een van de volgende bevindingen bij screening:
 - onbehandelde bloeddruk van 150/95 mm Hg of hoger bij herhaalde meting
 - hartslagfrequentie in rust van <40 slagen/minuut of >100 slagen/minuut bij herhaalde meting
 - ALAT of ASAT >3 keer de bovengrens van de klinisch-chemische normaalwaarden bij herhaalde meting
 - totaalcholesterol, triglyceriden, HDL of LDL >2 keer de bovengrens van de klinisch-chemische normaalwaarden bij herhaalde meting
 - schildklierfunctietests die bij herhaalde meting buiten de klinisch-chemische normaalwaarden vallen
 - een klinisch-chemische waarde voor retinol in serum hoger dan 0,31 µmol/l bij herhaalde meting
7. Proefpersonen met een gedocumenteerde en bekende allergie voor soja.
8. Proefpersonen met een, naar het oordeel van de onderzoeker, ernstige acute of chronische medische aandoening, psychiatrische aandoening of laboratoriumafwijking die het risico gerelateerd aan onderzoeksdeelname of toediening van de onderzoeksbehandeling kan verhogen, of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan verstoren.
9. Proefpersonen met bij baseline een duidelijke verlenging van het QT/QTc-interval (bijv. een herhaald aangetoond QTc-interval van >450 milliseconden [ms]).

10. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van extra risicofactoren voor torsade de pointes (TdP) (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, (familiaire) voorgeschiedenis van het lange QT-syndroom en het syndroom van Wolff-Parkinson-White (WPW-syndroom)).
11. Proefpersonen die in de 60 dagen voor screening supplementen met ≥ 10.000 IE vitamine A hebben gebruikt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-11-2011

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: QLT091001

Generieke naam: QLT091001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2011-002055-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01014052
CCMO	NL36955.078.11