

Een open-label studie ter evaluatie van de effecten van herhaalde behandeling met het orale middel QLT091001 op de veiligheid en de visuele functie bij proefpersonen met amaurosis congenita van Leber (LCA) of retinitis pigmentosa (RP) veroorzaakt door erfelijke deficiënties van het eiwit *retinaal pigmentepitheel 65* (RPE65) of van lecithineretinolacyltransferase (LRAT). (Vervolg van studie RET IRD 01)

Gepubliceerd: 23-05-2012 Laatst bijgewerkt: 01-05-2024

- Beoordeling van de veiligheid van maximaal 3 aanvullende behandelingen met oraal QLT091001 eenmaal daags gedurende 7 dagen bij proefpersonen met LCA of RP veroorzaakt door mutaties in het RPE65- of LRAT-gen die eerder 7 dagen zijn behandeld met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39289

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RET IRD 02 - Vervolg van studie RET IRD 01

Aandoening

- Visusstoornissen

Synoniemen aandoening

Erfelijke oogaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: QLT Inc.

Overige ondersteuning: QLT Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van visus;

Beoordeling van de veiligheid

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een verlenging van onderzoek RET IRD 01. Proefpersonen die een 7-daagse behandeling met QLT091001 hebben gehad in onderzoek RET IRD 01 en die voldoen aan de toelatingscriteria voor behandeling worden in het onderzoek opgenomen. Opname in en follow-up van dit verlengingsonderzoek komen in de plaats van de follow-up na Dag 30 in onderzoek RET IRD 01.

Onderzoek RET IRD 01, een proof-of-conceptonderzoek naar de effecten van één behandeling met QLT091001, is nu afgerond. Dit onderzoek ligt ten grondslag aan het RET IRD 02 verlengingsonderzoek. Voorlopige resultaten uit het LCA cohort

lijken erop te wijzen dat QLT091001 veelbelovende effecten heeft op verbetering in de visuele functie en subjectief gerapporteerd dagelijks functioneren. Deze effecten hielden bij sommige proefpersonen aan tot 14 maanden na toediening. De database is gesloten op 16 november 2012 en analyse wordt momenteel uitgevoerd. In onderzoek RET IRD 01 is slechts één behandeling met QLT091001 toegestaan. Bij planning van het onderzoek was men echter van mening dat als zou blijken dat QLT091001 een gunstig effect had en het middel verder ontwikkeld zou worden, er een intermitterend, doorlopend dosisregime nodig zou zijn om het gunstige effect te handhaven. Het huidige verlengingsonderzoek (RET IRD 02) is opgezet om het effect van aanvullende behandelingen met QLT091001 te onderzoeken bij proefpersonen die al één behandeling met QLT091001 hebben gehad in onderzoek RET IRD 01. In onderzoek RET IRD 02 worden de proefpersonen na aanvullende behandelingen beoordeeld om te zien of het gunstige effect dat was waargenomen na één behandeling herhaalbaar is of verder verbeterd kan worden met aanvullende behandelingen bij blijvend verdraagbare en reversibele effecten ten aanzien van de veiligheid.

Bij voortgezette follow-up in onderzoek RET IRD 01 nemen de gunstige effecten van één behandeling met QLT091001 na verloop van tijd af. Bij sommige proefpersonen met een sterk verminderde visus voorafgaand aan de behandeling verbeterden het gezichtsvermogen en het dagelijks functioneren na één behandeling. Het is voor deze proefpersonen belangrijk om het verbeterde gezichtsvermogen dat aanvullende behandelingen kunnen opleveren en de uitgebreidere mogelijkheden die daarmee gepaard gaan te behouden. Aanvullende behandelingen kunnen wellicht ook leiden tot verbetering van de visus voor degenen die niet reageerden op de enkelvoudige behandeling en tot grotere verbetering van de visus voor degenen die wel reageerden op de enkelvoudige behandeling.

De primaire doelstelling van dit verlengingsonderzoek is om herbehandeling aan te bieden aan proefpersonen bij wie de visuele functie verbeterde na de voorgaande enkelvoudige behandeling, maar bij wie de visuele functie weer in regressie is. Het onderzoek is opgezet om tevens de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van voortgezette behandeling van deze proefpersonen. Dit protocol biedt ook de mogelijkheid van aanvullende behandeling voor proefpersonen bij wie de visus niet verbeterde na een enkelvoudige behandeling. De maximale follow-up voor iedere proefpersoon is 6 maanden na de laatste behandeling in dit onderzoek.

Doel van het onderzoek

- Beoordeling van de veiligheid van maximaal 3 aanvullende behandelingen met oraal QLT091001 eenmaal daags gedurende 7 dagen bij proefpersonen met LCA of RP veroorzaakt door mutaties in het RPE65- of LRAT-gen die eerder 7 dagen zijn behandeld met QLT091001 in onderzoek RET IRD 01
- Beoordeling of maximaal 3 aanvullende behandelingen met oraal QLT091001 eenmaal daags gedurende 7 dagen de visuele functie kunnen handhaven of verbeteren bij proefpersonen met LCA of RP veroorzaakt door mutaties in het RPE65- of LRAT-gen die eerder 7 dagen zijn behandeld met QLT091001 in onderzoek

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label onderzoek onder proefpersonen met LCA of RP veroorzaakt door een erfelijke deficiëntie van RPE65 of LRAT die eerder de follow-up in onderzoek RET IRD 01 ten minste hebben afgerond tot en met dag 30. In dat onderzoek kregen ze één 7-daagse behandeling met QLT091001 (10 of 40 mg/m²). In dit behandelings- en verlengingsonderzoek krijgen de proefpersonen maximaal 3 behandelingen met QLT091001 (40 mg/m²) eenmaal daags gedurende 7 dagen. De behandeling wordt op middels het protocol vastomlijnde GVF respons criteria gebaseerd. Elk van de drie behandelingsperiodes wordt gescheiden door een minimum periode van 30 dagen (beginnend vanaf Dag 0) tot een maximum van 60 dagen. Na afloop van behandelingsperiode 3 worden de proefpersonen gevolgd tot Maand 6.

De proefpersonen worden poliklinisch behandeld maar krijgen de onderzoeksbehandeling op elke behandeldag onder medisch toezicht in de onderzoekskliniek toegediend. Gedurende elke 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 veiligheid te verkleinen.

Bij de proefpersonen worden voor beide ogen visueel functieonderzoek en oogonderzoek uitgevoerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor elke behandelingsperiode krijgen de proefpersonen in de onderzoekskliniek onder medisch toezicht gedurende 7 dagen eenmaal daags oraal een dosis van 40 mg/m² QLT091001 toegediend. Na evaluatie van de GGV en de veiligheidsgegevens van de proefpersoon, kan het zijn dat de onderzoeker besluit om de proefpersoon 10 mg/m² toe te dienen. Proefpersonen kunnen maximaal 3 behandelingsperiodes krijgen in onderzoek RET IRD 02. Er moet minimaal 3 weken zitten tussen de laatste dag van de voorgaande behandelingsperiode en de eerste dag van de volgende behandelingsperiode. Behandeling in periodes 2 en 3 vindt plaats na de Dag 30 visite van de voorgaande behandelingsperiode (als er geen veiligheidsproblemen zijn en de proefpersoon voldoet aan de GGV herbehandelingscriteria) of na de Maand 2 visite (op voorwaarde dat er geen veiligheidsproblemen zijn). Behandelingscriteria voor de tweede behandelingsperiode: Proefpersonen worden beoordeeld voor de tweede behandelingsperiode op de Dag 30 visite van de eerste behandelingsperiode. Een proefpersoon krijgt de tweede behandeling (QLT091001 eenmaal daags gedurende 7 dagen) toegediend in de door de onderzoeker bepaalde dosis als er geen veiligheidsproblemen zijn en: • als het follow-up-GGV in ten minste 1 oog niet is toegenomen (d.w.z. $\leq 20\%$ toegenomen ten opzichte van baseline in onderzoek RET IRD 02), of • als het follow-up-GGV in ten minste 1 oog is afgenomen tot $>20\%$ onder de hoogste eerdere respons na de eerste behandelingsperiode in RET IRD 02, of

- als de proefpersoon niet aan de GGV-criteria voldoet maar door de onderzoeker als een aanvaardbare kandidaat voor behandeling wordt beschouwd op grond van (1) regressie of gebrek aan respons in andere parameters van visuele functie (bv. subjectieve meldingen van veranderingen in kleurenzien of aanpassing aan weinig licht) of (2) de kans op verdere verbetering van het GGV als de GGV-respons blijvend was. Als de proefpersoon niet aan de GGV criteria voor behandeling voldoet op Dag 30, komt de proefpersoon terug voor de Maand 2 visite en start de volgende behandelingsperiode binnen 7 dagen na beoordeling van de veiligheidsmetingen. Behandelingscriteria voor de derde behandelingsperiode: Een proefpersoon wordt beoordeeld voor de derde behandeling op Dag 30 als er geen veiligheidsproblemen zijn en: • als het follow-up-GGV in ten minste 1 oog is afgenomen tot >20% onder de hoogste eerdere respons na de tweede behandelingsperiode in RET IRD 02, of • als de proefpersoon niet aan de GGV-criteria voldoet maar door de onderzoeker als een aanvaardbare kandidaat voor behandeling wordt beschouwd op grond van (1) regressie of gebrek aan respons in andere parameters van visuele functie (bv. subjectieve meldingen van veranderingen in kleurenzien of aanpassing aan weinig licht) of (2) de kans op verdere verbetering van het GGV als de GGV-respons blijvend was. Als de proefpersoon niet voldoet aan de GGV-criteria voor behandeling op Dag 30, komt de proefpersoon terug voor de Maand 2 visite en start de volgende behandelingsperiode binnen 7 dagen na beoordeling van de veiligheidsmetingen. Na afloop van behandelingsperiode 3 wordt de proefpersoon gevolgd to Maand 6.

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste risico*s van QLT091001 en 9-cis-retinol bij de mens zijn niet volledig bekend, maar kunnen bij de dosis en behandelduur die in dit onderzoek gepland zijn bijwerkingen op de lever omvatten. Dit is gebaseerd op toxicologisch onderzoek bij ratten en primaten en op ervaring bij mensen met andere orale retinoïdbevattende middelen. Deze effecten zijn doorgaans reversibel en worden gemonitord door middel van klinisch-chemische analyse in serum. Deze en andere risico*s bij de mens worden uitgebreider beschreven in het protocol en de samenvatting van de productkenmerken van QLT091001. Patiënten kunnen ongemak ondervinden of risico*s lopen in verband met de onderzoeksprocedures en bloedafname.

Uit voorlopige resultaten van onderzoek RET IRD 01 naar behandeling met oraal QLT091001 komt snelle en langdurige verbetering van de visus naar voren (gezichtsscherpte en/of gezichtsveld).

Bij proefpersonen bij wie sprake is van enig behoud van fotoreceptoren en retinastructuur zijn de mogelijke voordelen van QLT091001 (1) behoud van visuele functie door preventie van progressieve retinadegeneratie en (2) verbeterde visus. Beide kunnen worden toegeschreven aan de aanmaak van isorodopsine in de fotoreceptoren.

Contactpersonen

Publiek

QLT Inc.

887 Great Northern Way Suite 101
Vancouver V5T 4T5
CA

Wetenschappelijk

QLT Inc.

887 Great Northern Way Suite 101
Vancouver V5T 4T5
CA

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersonen met LCA of RP veroorzaakt door RPE65- of LRAT-deficiëntie die een 7-daagse behandeling met QLT091001 hebben gehad en het bezoek van Dag 30 hebben afgerond in onderzoek RET IRD 01. ;2. Proefpersonen die ten minste één maand na aanvang van de 7-daagse behandeling in onderzoek RET IRD 01 aan een van de volgende criteria voldoen:

a. geen toename van GGV (in ten minste 1 oog): d.w.z. follow-up-GGV $\leq 20\%$ toegenomen ten opzichte van baseline, of

b. afname van GGV (in ten minste 1 oog): d.w.z. follow-up-GGV afgenomen tot $>20\%$ onder de hoogste eerdere respons, of

c. te beschouwen als aanvaardbare kandidaat voor behandeling, zoals vastgesteld door de onderzoeker op grond van regressie of gebrek aan respons in andere parameters van visuele functie (bv. subjectieve meldingen van veranderingen in kleurenzien of aanpassing aan weinig licht), die echter niet aan de andere (GGV-)criteria voor toelating tot het onderzoek voldoet. ;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 mIU/ml) en moeten 2 adequate anticonceptiemethoden toepassen of zich gedurende ten minste 2 maanden volledig onthouden van geslachtsgemeenschap voorafgaand aan toediening van de studiemedicatie. 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. (Vrouwen worden als post-menopausaal beschouwd na 1 heel jaar van amenorroe.);4. Jongens of mannen moeten tijdens de behandelingsfase en gedurende 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel in behandelingsperiode 3 (1) ermee instemmen zich volledig te onthouden van geslachtsgemeenschap, (2) een vasectomie hebben ondergaan, (3) bij geslachtsgemeenschap een barrièremethode (condooms) met een zaaddodend middel te gebruiken; en, als de partner geen orale anticonceptiva, implanteerbare of injecteerbare anticonceptiva of een spiraaltje (IUD) (zoals beschreven in het criterium hierboven) gebruikt, te zorgen dat zij een pessarium gebruikt met zaaddodende gel. ;5. Proefpersonen die geïnformeerde toestemming geven en, indien van toepassing, instemmen met het onderzoek. Voor minderjarige proefpersonen moet de ouder of voogd een voor het onderzoek goedgekeurd toestemmingsformulier ondertekenen. Bedenk dat het gebruik van de term 'proefpersoon' in dit protocol ook, waar van toepassing, de ouder/voogd van minderjarige proefpersonen kan omvatten. ;In Nederland hoeven kinderen van 7 tot en met 11 jaar geen schriftelijke toestemming te geven; alleen kinderen van 12 jaar en ouder moeten toestemming geven;6. Proefpersonen die bereid zijn zich aan het protocol te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen met een klinisch relevante abnormale lichamelijke bevinding bij screening, naar oordeel van de onderzoeker. ;2. Proefpersonen die een voorgeschreven of in de onderzoeksfase verkerend oraal retinoïdbevattend geneesmiddel hebben gebruikt (bijv. Accutane/Roaccutane® of Soriatane/Neotigason®) uitgezonderd studie medicatie QLT091001 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. ;3. Proefpersonen met leverfalen, cirrose, hepatitis, ongecontroleerde schildklieraandoeningen of chronische hyperlipidemie.;4. Proefpersonen met een overgevoeligheid voor retinoiden of hypervitaminose A. ;5. Proefpersonen met een van de volgende bevindingen bij screening:

- bloeddruk bij herhaalde meting (d.w.z 2 metingen) in zit of ruglig van (per leeftijdscategorie)

5-9 jaar: 120/80 mmHg of hoger

10-13 jaar: 132/83 mmHg of hoger

14-17 jaar: 140/90 mmHg of hoger

18 jaar en ouder: 150/95 mmHg of hoger

- hartslagfrequentie in rust bij herhaalde meting van (tenzij de proefpersoon bekend is met een consequent lagere hartslag):

5-9 jaar: <70 slagen/minuut of >130 slagen/minuut

10-13 jaar: <45 slagen/minuut of >105 slagen/minuut

14-17 jaar: <40 slagen/minuut of >100 slagen/minuut

18 jaar en ouder: <40 slagen/minuut of >100 slagen/minuut

- ALAT, ASAT of nuchtere triglyceriden >3 keer de bovengrens van de klinisch-chemische normaalwaarden (bij herhaalde meting)

- schildklier stimulerend hormoon (TSH) >2 keer de bovengrens of 0.75 keer de ondergrens van de klinisch-chemische normaalwaarden (bij herhaalde meting); overige schildklierfunctie testen worden gemeten door de onderzoeker om proefpersonen met ongecontroleerde schildklieraandoeningen uit te sluiten.

- een klinisch-chemische waarde voor retinol in serum hoger dan 98 µg/dl ;6. 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. ;7. Proefpersonen met een duidelijke QTc verlenging (>450 milliseconden [ms]) bij herhaalde meting (bijv. 2 of 3 metingen) bij screening of baseline en die als klinisch significant worden beschouwd door de onderzoeker.;8. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van risicofactoren voor torsade de pointes (TdP) (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, (familiaire) voorgeschiedenis van het lang-QT-syndroom en het syndroom van Wolff-Parkinson-White (WPW-syndroom). ;9. Proefpersonen die in de 60 dagen voor screening supplementen met ≥ 10.000 IE vitamine A hebben gebruikt. ;10. Proefpersonen die actief deelnemen aan een onderzoek naar een experimentele behandeling (behalve RET IRD 01) of die in de 60 dagen voor Dag 0 een andere experimentele behandeling (naast QLT091001) hebben ondergaan. ;11. Proefpersonen met een gedocumenteerde en bekende soja allergie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

2

Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-10-2012
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not applicable
Generieke naam:	not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2013

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	EUCTR2011-004214-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01521793
CCMO	NL40193.078.12