

# **SORAPRAZAN: Een multinationale, multi-center, dubbel-gemaskeerde, placebo-gecontroleerde proof-of-concept-studie om de veiligheid en werkzaamheid van orale soraprazan bij de ziekte van Stargardt te evalueren.**

Gepubliceerd: 09-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Doel van het onderzoek: Objective of the study (protocol page 6) Primaire doel: Het evalueren van de werkzaamheid van Soraprazan in het verminderen van de hoeveelheid lipofuscine in RPE cellen van proefpersonen met de ziekte van Stargardt door de...

|                             |                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                            |

## **Samenvatting**

### **ID**

NL-OMON48130

### **Bron**

ToetsingOnline

### **Verkorte titel**

Een phase II-studie van soraprazan bij patiënten met de Stargardt-ziekte

### **Aandoening**

- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen

### **Synoniemen aandoening**

Stargardt-ziekte

### **Betreft onderzoek met**

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Katairo GmbH

**Overige ondersteuning:** This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 779317.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** De ziekte van Stargardt, Remofuscine, Soraprazan

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten: Primary study parameters/outcome of the study (protocol page 6)

Verandering in qAF8-score van baseline tot einde van behandeling (EoT) voor soraprazan

vergeleken met placebo-behandelde patiënten. Evaluatie van de qAF8-score voor alle proefpersonen zal worden gedaan in een centraal readingcentrum.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

Secondary study parameters/outcome of the study (protocol page 7 without Tübingen part)

Functioneel

1. Best-gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) zoals gemeten door Early

Behandeling Diabetes Retinopathie Studie (ETDRS) grafieken

2. BCVA zoals gemeten met de ETDRS-kaart bij lage luminantie voorwaarden (LLVA)

3. Low Luminance Deficit (LLD) berekend als het verschil tussen BCVA en LLVA

4. Verandering van basislijn in binoculair en monoculair maximum leesnelheid

zoals beoordeeld door Radner Charts

5. Verander van basislijn in binoculair en monoculair kritisch afdrukformaat

zoals beoordeeld door Radner Charts.

6. Sensitiviteit van het netvlies zoals bepaald met mesopisch microperimetrie

7. Door proefpersoon gerapporteerde visuele functie zoals beoordeeld door de

National Eye

Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI VFQ-25) en Functional

Reading Independence (FRI) Index

Structureel

8. Veranderingen in centrale subveld retinadikte (CSRT) zoals beoordeeld door

spectrale domein optische coherentie tomografie (SD-OCT)

9. Veranderingen in maculair volume zoals beoordeeld door SD-OCT

10. Wijzigingen in dikte van de buitenste kernlaag (ONL) zoals vastgesteld door

SD-OCT

11. Veranderingen in Ellipsoïd Zones (EZ) zoals beoordeeld door SD-OCT

12. Aanwezigheid en veranderingen van maculaire atrofie door fundus

autofluorescentie

13. Lesion-progressie

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van het onderzoek: Background of the research (Short version of protocol section 1.1 & part of PIS + ICF)

De ziekte van Stargardt is een weesziekte en genetische oogaandoening. Het is een progressieve ziekte die leidt tot het verlies van het gezichtsvermogen.

Patiënten met de ziekte van Stargardt hebben een abnormale ophoping van vetgeel pigment (lipofuscine) in de cellen van het retinapigment epitheel (RPE) onder de macula. Lipofuscine is auto-fluorescent en gemakkelijk waarneembaar met niet-invasieve, beeldvormingsmethoden.

Tot op heden zijn er geen behandelingen beschikbaar voor de ziekte van Stargardt. De enige aanbeveling voor patiënten is om de ogen te beschermen tegen fel licht en om blootstelling aan irriterende stoffen (zoals tabaksrook) te voorkomen. Deze maatregelen kunnen de progressie niet voorkomen, maar wellicht wel vertragen. Bestaande benaderingen gericht op lipofuscine proberen de verdere accumulatie van deze stof te voorkomen. Momenteel is er echter geen behandeling beschikbaar om het reeds opgehoopte lipofuscine te verwijderen.

In deze studie wordt het middel Soraprazan onderzocht. Dit medicijn werd oorspronkelijk ontwikkeld als zuurpompantagonist om gastro-oesofageale refluxziekte te behandelen. Soraprazan is bij enkele honderden patiënten met refluxziekte getest. Het veroorzaakte geen ernstige bijwerkingen. De ontwikkeling werd echter gestopt omdat er veel andere maagzuurremmers op de markt waren. Een onderzoek bij apen toonde aan dat Soraprazan pigment verwijderde uit het netvlies. Het belangrijkste pigment dat door soraprazan uit het netvlies werd verwijderd was lipofuscine. Omdat Soraprazan lipofuscine uit het netvlies verwijderd, kan dit het eerste middel zijn wat helpt tegen de ziekte van Stargardt.

## **Doel van het onderzoek**

Doel van het onderzoek: Objective of the study (protocol page 6)

Primaire doel: Het evalueren van de werkzaamheid van Soraprazan in het verminderen van de hoeveelheid lipofuscine in RPE cellen van proefpersonen met de ziekte van Stargardt door de verandering in kwantitatieve autofluorescentie (qAF8) tussen baseline en 12 maanden behandeling met soraprazan vergeleken met een placebo te beoordelen.

Secundaire doel: Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van Soraprazan op basis van veiligheidsparameters en secundaire werkzaamheidsparameters zoals een verandering in visuele functie en structurele veranderingen na behandeling met Soraprazan in vergelijking met placebo gedurende 12 maanden.

## **Onderzoeksopzet**

Onderzoeksopzet: Study design ( shorter version protocol page 6)

Het onderzoeksgeneesmiddel soraprazan heeft het vermogen aangetoond (in preklinische studies) om lipofuscine uit RPE-cellen te verwijderen. De hoeveelheid lipofuscine in RPE-cellen kan worden aangetoond aan de hand van het

niveau van auto-fluorescentie. Een vermindering van de hoeveelheid lipofuscine in RPE cellen leidt tot een gereduceerd auto-fluorescentie signaal. Kwantitatieve autofluorescentie (qAF) is een techniek die veranderingen in auto-fluorescentie meet. Deze verandering in auto-fluorescentie wordt beschouwd als een marker voor de hoeveelheid lipofuscine in het netvlies.

Deze studie is een gerandomiseerde, proof-of-concept, dubbel-gemaskeerde, placebo-gecontroleerde, twee armige, multicenter trial om de werkzaamheid en veiligheid van soraprazan (20mg oraal eenmaal daags) te evalueren in patiënten met de ziekte van Stargardt door het meten van de vermindering van lipofuscine in RPE cellen middels qAF. De sensitiviteit van het netvlies wordt gemeten met microperimetrie.

90 patiënten worden gerandomiseerd in 5 Europese centra in Duitsland, Nederland, Verenigd Koninkrijk en Italië. Proefpersonen met de ziekte van Stargardt worden gerandomiseerd voor de proefbehandeling in een 2:1 verhouding (soraprazan:placebo). Proefpersonen worden gedurende 12 maanden behandeld.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Interventie (indien van toepassing): Soraprazan of placebo, 20mg eenmaal daags oraal.

### **Inschatting van belasting en risico**

Omschrijving en inschatting van belasting en risico (indien van toepassing): Nature and extent of the burdens and risks associated with participation, benefit and group relatedness. (page 18 without Additional treatment stop criteria for the investigator are defined (Section 3.4).)

Eerdere studies met soraprazan bij gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) door Altana Pharma hebben een goede veiligheid aangetoond. Waargenomen bijwerkingen waren hoofdzakelijk gerelateerd aan gastro-intestinale symptomen (zoals flatulentie, misselijkheid, abnormale ontlasting en buikpijn) duizeligheid en hoofdpijn. De dagelijkse dosis van 20mg soraprazan per dag werd goed verdragen door de meerderheid van de proefpersonen in deze studies en werd in deze studies voor maximaal 8 weken gebruikt.

In de huidige studie zal dezelfde orale dosis worden gebruikt als in de GERD studies. Bij alle proefpersonen worden de veiligheidsparameters tijdens het onderzoek nauwlettend gecontroleerd. Bovendien hebben alle proefpersonen de mogelijkheid om hun toestemming te allen tijde in te trekken, zonder enige uitleg. Personen die reeds bekend zijn met een intolerantie voor zuurpompantagonisten of een verminderde leverfunctie mogen niet deelnemen aan deze studie. De veiligheid van de proefpersoon wordt geobserveerd en geëvalueerd door een Data Safety and Monitoring Board (DSMB) gedurende de loop van de studie. Het veiligheidsrisico voor proefpersonen in deze klinische trial wordt daarom als laag beschouwd.

Er is momenteel geen genezing of standaardbehandeling beschikbaar voor de ziekte van Stargardt. Andere benaderingen kunnen alleen de verdere ophoping van lipofuscine in het RPE voorkomen. Met deze onderzoeksbenaderingen is er geen mogelijkheid voor RPE celregeneratie en de meeste patiënten zullen uiteindelijk de visuele functie verliezen. Soraprazan tracht deze medische noodzaak om lipofuscine te verwijderen aan te pakken.

## Contactpersonen

### Publiek

Katairo GmbH

Lederstr. 21  
Tübingen 72127  
DE

### Wetenschappelijk

Katairo GmbH

Lederstr. 21  
Tübingen 72127  
DE

## 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)**

Om deel te nemen aan het onderzoek, moeten proefpersonen aan alle onderstaande inclusiecriteria voldoen:

- Verhoogde qAF8 bij screening in minstens één oog (waarde  $\geq 300$  eenheden).
- Man of vrouw van elke etniciteit en leeftijd  $\geq 18$  jaar.
- Begin van de ziekte van Stargardt voor de leeftijd van 45 jaar.
- Gezichtsscherpte van het studieoog: BCVA 0,2-0,8 (decimale eenheid).
- Klinische diagnose van een typische autosomaal recessieve ziekte van Stargardt (STGD1).
- Genetisch rapport dat ten minste twee ABCA4 mutaties aangeeft (één met een bevestigde pathogeniciteit, uitgegeven door een gecertificeerd laboratorium).

• Het studieoog moet beschikken over heldere oculaire media en een goede pupildilatatie.

De proefpersoon mag niet allergische zijn voor pupilverwijdende oogdruppels en moet voldoende kunnen fixeren om beeldvorming van het netvlies van goede kwaliteit mogelijk te maken.

- In staat en bereid zijn om te voldoen aan de studievereisten, beperkingen en instructies en naar hoge waarschijnlijkheid de studie van 12 maanden kunnen afronden.
- Ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier.
- Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd en mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn moeten aanvaardbare anticonceptie gebruiken. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die gedocumenteerd worden als niet vruchtbaar (bijvoorbeeld. Onvruchtbaar, chirurgisch gesteriliseerd, postmenopauzaal) zijn vrijgesteld van het vereiste tot anticonceptie.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Om deel te nemen aan het onderzoek, mogen proefpersonen niet aan alle onderstaande exclusiecriteria voldoen:

- Intolerantie voor zuurpompantagonisten (APA\*s).
- Inname van verboden medicatie/supplementen (supplementen die vitamine A of bèta-caroteen bevatten, medicaties om leverziekten te behandelen en orale retinoïde medicatie) binnen 28 dagen voorafgaand aan screening en gedurende de gehele studie.
- Inname van andere geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie, bijvoorbeeld ketoconazol.
- Borstvoeding, zwangerschap of positieve zwangerschapstest bij screening of bij visite 2 (eerste inname van het onderzoeksmedicijn).
- Een bij screening klinisch significante abnormaal bloedbeeld of abnormale biochemische bevindingen.
- Acute of onstabiele ernstige ziekte of voorgeschiedenis van ziekte(n) waarbij de onderzoeker van mening is dat proefpersoon moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.
- Actieve of een voorgeschiedenis van een additionele oogziekte in het studieoog waarbij de onderzoeker van mening is dat het de onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren. Deze

omvatten, maar zijn niet beperkt tot, elke aandoening die zou kunnen interfereren met de beeldvormende technieken die in de studie worden gebruikt (opaciteit van de optische media of slechte pupildilatatie), inflammatoire oogziekten, andere netvlies-aandoeningen naast de ziekte van Stargardt, bevestigd glaucoom of een basale intraoculaire druk van  $\geq 25$  mmHg, neuritis optica, hoge bijziendheid ( $\geq 8$  D sferische equivalent), ambylopie.

- Intraoculaire chirurgie of injecties in het studieoog binnen 180 dagen voor het screeningsbezoek.
- Klinisch significant abnormaal elektrocardiogram (ECG), of gecorrigeerd QT-interval (QTc) van  $\geq 450$  ms bij mannen of  $\geq 470$  ms bij vrouwen.
- Deelname aan een andere klinische trial in de 28 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 05-06-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 50                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| Soort:          | Geneesmiddel   |
| Merknaam:       | Soraprazan     |
| Generieke naam: | Not applicable |



## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

## 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  | EUCTR2018-001496-20-NL |
| CCMO     | NL68179.091.18         |