

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, fase II, cross-over klinisch onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van KVD900, een orale plasmakallikreïneremmer wordt geëvalueerd, in de on-demand behandeling van angio-oedeemaanvallen bij volwassen patiënten met erfelijk angio-oedeem type I of II.

Gepubliceerd: 25-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling: • Het onderzoeken van de werkzaamheid van KVD900 in vergelijking met placebo bij het stoppen van de progressie van een perifere of abdominale aanval van erfelijk angio-oedeem (HAE). Secundaire doelstellingen: • Het onderzoeken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48423

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KVD900-201

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

erfelijk angio-oedeem type I of II, zwelling van weefsels

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: KalVista Pharmaceuticals Limited

Overige ondersteuning: KalVista Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angio-oedeemaanvallen, erfelijk angio-oedeem, KVD900

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire werkzaamheidseindpunten:

- Tijd tot gebruik van conventionele behandeling van aanvallen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Proportie van HAE-aanvallen die met één niveau of meer op de 5LS vorderen of die binnen 12 u na het onderzoeksgeneesmiddel conventionele behandeling voor aanvallen nodig hebben.
- Tijd tussen behandeling en (1) progressie van globale ernst van de aanval op de 5LS door één niveau of meer of (2) gebruik van conventionele behandeling van aanval, welke van de twee het eerst komt binnen 12 uur.

Onderzoekende eindpunten:

- Cumulatieve ernst van de globale aanval op de 5LS na onderzoeksgeneesmiddel uitgedrukt als gebied onder de curve (AUC) voor KVD900 600 mg vs. placebo.
- Proportie van HAE-aanvallen waarvoor conventionele behandeling van aanvallen

nodig is.

- Proportie van HAE-aanvallen die worden beoordeeld als *slechter* of *veel slechter* op de TQ.
- Proportie van HAE-aanvallen die worden beoordeeld als *beter* of *veel beter* op de TQ.
- Tijd van toediening van onderzoeksgeneesmiddel tot volledige resolutie van HAE-aanval (beoordeling van geen) op globale schaal van ernst van aanval (5LS).
- Tijd tot HAE-aanval wordt beoordeeld als slechter of veel slechter op de TQ.
- Tijd tot HAE-aanval wordt beoordeeld als beter of veel beter op de TQ.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bradykinine wordt gevormd door de werking van een protease-enzym, plasma-kallikreïne (PKa), op een precursormolecuul, kininogen, wat leidt tot de afgifte van actief bradykinine in de bloedsomloop. Bij afwezigheid van de natuurlijke remmer van PKa, C1-remmer (zoals het geval is bij HAE), veroorzaakt overmatige bradykinineactiviteit de HAE-aanvallen. Het is daarom logisch om de remming van PKa als een behandelingsstrategie in HAE te richten.

In onderzoek KVD900-101 resulteerde het farmacodynamische profiel van KVD900-tabletten in 95% remming van plasmakallikreïne binnen 30 minuten, een tijdspad dat potentieel gunstig vergelijkt met goedgekeurde geïnjecteerde therapieën. KVD900 geeft een profiel weer dat geschikt is voor gebruik als een op-aanvraag-therapie voor HAE-aanvallen, met een combinatie van snelle en hoge opname in het plasma, wat resulteert in een snelle en sterke remming van plasmakallikreïne.

Het is daarom een plausibele hypothese dat behandeling met een enkele dosis KVD900 600 mg de progressie van HAE-aanvallen kan stoppen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het onderzoeken van de werkzaamheid van KVD900 in vergelijking met placebo bij het stoppen van de progressie van een perifere of abdominale aanval van erfelijk angio-oedeem (HAE).

Secundaire doelstellingen:

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van KVD900.
- Het onderzoeken van het farmacokinetische (PK) profiel van KVD900 indien genomen tijdens de interkritieke periode tussen HAE-aanvallen.
- Het onderzoeken van het farmacodynamische (PD) profiel van KVD900 in het verminderen van de concentratie van resterend gesplitst kininogeen met hoog moleculair gewicht (HK) tijdens de interkritische periode tussen HAE-aanvallen.
- Het onderzoeken van het PD-profiel van KVD900 bij het verminderen van geactiveerd plasma-enzymactiviteit tijdens de interkritische periode tussen HAE-aanvallen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase-2, tweedelig, dubbelsequentie, twee-perioden (2x2) cross-over klinisch onderzoek: Patiënten met HAE-type I of II zullen worden gescreend via HAE-behandelingscentra in Europa.

In Deel 1 zullen patiënten een enkele orale dosis van 600 mg KVD900 ontvangen om de veiligheid, PK en PD van KVD900 te onderzoeken tijdens de interkritische periode tussen HAE-aanvallen.

Geschikte volwassen patiënten ≥ 18 jaar oud zullen een screeningbeoordeling voor opname in het onderzoek ondergaan, onderzoeksgeneesmiddel ontvangen, gevolgd door een 4 uur durende veiligheids- en PK- / PD-beoordeling in de kliniek.

In Deel 2 zullen de patiënten willekeurig worden ingedeeld in 1:1 tot 2 behandelingssequenties.

Dit deel van het onderzoek zal buiten de kliniek of het ziekenhuis worden uitgevoerd.

In Sequentie 1 (onderzoeksarm 1) zullen patiënten een enkele dosis van 600 mg KVD900 ontvangen voor het behandelen van de eerste geschikte HAE-aanval. Na afloop van deze aanval zullen patiënten een tweede enkele dosis placebo ontvangen om de tweede geschikte HAE-aanval te behandelen.

In Sequentie 2 (onderzoeksarm 2) zullen patiënten een enkele dosis placebo ontvangen voor het behandelen van de eerste geschikte HAE-aanval. Na afloop van deze aanval, patiënten zullen een tweede enkele dosis van 600 mg KVD900 ontvangen voor het behandelen van de tweede geschikte HAE-aanval.

Er is een wash-outperiode van minimaal 48 uur nodig tussen elke dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Laryngeale of faciale aanvallen zijn niet geschikt voor behandeling.

HAE-aanvallen moeten binnen het eerste uur na aanvang worden behandeld voordat zij de status ernstig bereiken op de algemene schaal voor het meten van de ernst van de aanvallen. Patiënten moeten altijd de aanvang van een HAE-aanval kunnen identificeren. Bij aanvang van de geschikte HAE-aanval zullen patiënten de specifieke onderzoeksarts of gekwalificeerde benoemde persoon informeren met een beschrijving van de HAE-aanval. De onderzoeksarts of gekwalificeerde benoemde persoon zal de geschiktheid van de HAE-aanval bevestigen en instemmen met toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Voor HAE-aanvallen is documentatie nodig, in het dagboek voor patiënten, van de locatie van de aanval, symptomen van de aanval, tijd van aanvang, ernst van de

aanvang en tijd van de laatste substantiële maaltijd voorafgaand aan dosering. Patiënten zullen onderzoeksgeneesmiddel nemen, volgens de instructies en zullen getimede beoordelingen van hun symptomen van de HAE-aanval gedurende een periode van 48u invullen

De gespecialiseerde onderzoeksarts of gekwalificeerde benoemde persoon neemt binnen 24 uur na de HAE aanval contact op met de patiënt om de veiligheid en het welzijn van de patiënt te bevestigen. De proefpersonen zullen worden geïnstrueerd om contact op te nemen met de gespecialiseerde studiearts of gekwalificeerde vertegenwoordiger in geval van veiligheidsrisico's. In geval van overgevoeligheid moeten proefpersonen contact opnemen met de gespecialiseerde studiearts of gekwalificeerde vertegenwoordiger of contact opnemen met de dichtstbijzijnde hulpdienst. De gespecialiseerde onderzoeksarts of gekwalificeerde benoemde persoon is 24 uur per dag en 7 dagen per week beschikbaar om telefoontjes van patienten te ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet-klinische interventies / procedures: Studie geïnformeerde toestemming, Herziening van de criteria voor opname / uitsluiting, Demografische gegevens en medische geschiedenis, Gelijktijdige medicatie Klinische interventies / procedures: Lengte, gewicht en lichamelijk onderzoek Vitale functies ECG Zwangerschaptest Bloedafname (verschillende inclusief PK)

Inschatting van belasting en risico

In tegenstelling tot andere beschikbare behandelingen op aanvraag voor HAE-aanvallen, wordt KVD900 oraal toegediend, wordt het snel door de tabletformulering opgenomen en is bij gezonde vrijwilligers aangetoond dat het een tijdprofiel heeft voor remming van kallikreïne (30 min tot 10 uur na de dosis) welke geschikt is voor de behandeling van deze aandoening. Een enkele dosis van 600 mg kan redelijkerwijs worden verwacht om verlichting te brengen of de progressie van een aanval van HAE te stoppen. Het dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over ontwerp van deel 2 van de studie is gekozen als een geschikte eerste test van die hypothese.

Good Laboratory Practice (GLP) herhaalde dosis toxicologische studies bij de rat (28 dagen) en aap (35 dagen) werden uitgevoerd om de klinische ontwikkeling van KVD900 te ondersteunen. De No-observed Negative Effect Levels (NOAEL's) waren 300 mg / kg / dag bij de rat en 50 mg / kg / dag bij de aap.

In de afgeronde gezonde vrijwilligersstudie werden enkelvoudige doses van 600 mg goed verdragen zonder ernstige bijwerkingen (SAE's) of sterfgevallen. Er waren 26 bijwerkingen (AE's) gedeeld door 19 van de 84 proefpersonen in alle delen van het onderzoek.

Alle AE waren mild, behalve één AE (hoofdpijn) in het 10 mg cohort van Deel A, dat als matig werd beschouwd. Een totaal van 9 gebeurtenissen werd door de onderzoeker beschouwd als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan behandeling met KVD900: duizeligheid (x1) in het 5 mg-cohort van deel A, en hoofdpijn (x4), vermoeidheid (x2) en lethargie (x2) met 600 mg bij personen van

deel C. Alle AE's waren opgelost aan het einde van het onderzoek.

Het tweedelige ontwerp van de huidige studie is gekozen om te bevestigen onder open-label, klinische condities (deel 1) dat toediening van een enkele dosis van 600mg KVD900 wordt verdragen door patiënten voordat deze dosering wordt ingenomen buiten de kliniek of het ziekenhuis (deel 2). Verdere veiligheidspunten van deel 2 zijn de exclusie van laryngeale of aangezichtsaanvallen en de beschikbaarheid van conventionele behandeling van aanvallen vanaf 4 uur na de studiemedicatie, of eerder, wanneer nodig. Het studieontwerp wordt beschouwd als een positieve baten-risico verhouding.

Elektrocardiogram (ECG): Deze test is niet-invasief en niet pijnlijk. Het elektrocardiogram (ECG) is een registratie van de hartslag van de patiënt, geproduceerd door opname van kleine veranderingen in elektriciteit van het hart gemeten via de huid. Om deze veranderingen te meten worden electrode stickers op de borst van de patiënt geplakt. De meting duurt 5-10 minuten.

Bloedmonsteranalyse

Bloedmonsters worden verzameld voor onderzoek bij elk bezoek. Het verzamelen van de bloedmonsters kan tijdens de studie ongemak veroorzaken. Een verdovende crème kan worden toegepast om het gebied gevoelloos te maken en het ongemak te verminderen.

Contactpersonen

Publiek

KalVista Pharmaceuticals Limited

Porton Porton Science Park
Porton Down Salisbury SP4 0BF
GB

Wetenschappelijk

KalVista Pharmaceuticals Limited

Porton Porton Science Park
Porton Down Salisbury SP4 0BF
GB

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. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar en ouder.
2. Bevestigde diagnose van HAE type I of II op enig moment in de medische voorgeschiedenis
3. Ten minste 3 gedocumenteerde HAE-aanvallen gedurende de afgelopen 93 dagen, als ondersteund door medische geschiedenis.
4. Toegang tot en mogelijkheid van gebruik conventionele behandeling van aanvallen voor HAE aanvallen.
5. Adequate orgaanfuncties zoals hieronder gedefinieerd:
 - a. Hemoglobine binnen normaal bereik;
 - b. Internationale genormaliseerde verhouding (INR) $<1,2$;
 - c. Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq$ bovengrens van normaal (ULN);
 - d. Creatinine $< 1 \times$ ULN;
 - e. Creatinineklaring (CrCl) ≥ 60 ml / min;
 - f. Alanine-aminotransferase (ALT) $< 2 \times$ ULN;
 - g. Aspartaat-aminotransferase (AST) $\leq 2 \times$ ULN;
 - h. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN;
 - i. Leukocyten $\leq 1,5 \times$ ULN;
 - j. Thrombocyten $\leq 1,5 \times$ ULN.
6. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn zeer effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken vanaf het screeningbezoek tot het einde van de follow-up procedures.
7. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen, gedefinieerd als chirurgisch steriel (status post-hysterectomie, bilaterale oöforectomie of bilaterale tubale ligatie) of post-menopauzaal gedurende ten minste 12 maanden, hebben geen anticonceptie nodig tijdens het onderzoek.
8. Mannen met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn abstinente te zijn of anderszins een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken als gedefinieerd in inclusie criterium 6 vanaf het screeningbezoek tot het einde van de follow-up procedures in het onderzoek.
9. Ondertekende toestemming na ontvangst van informatie geven en bereid en in

staat zijn zich te houden aan de vereisten en procedures van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een gelijktijdige diagnose van een andere vorm van chronisch angio-oedeem.
2. Huidig gebruik van C1INH, androgenen, lanadelumab of tranexaminezuur voor HAE-profylaxe.
3. Gebruik van angiotensine-converterende enzym (ACE) remmers of oestrogeen-bevattende geneesmiddelen met systemische absorptie (zoals orale anticonceptiva of hormonale vervangingstherapie) binnen 93 dagen voorafgaand aan eersteonderzoeksbehandeling.
4. Gebruik van androgenen (bijv. stanozolol, danazol, oxandrolon, methyltestosteron, testosteron) of antifibrinolytica binnen 30 dagen voor eerste onderzoeksbehandeling.
5. Gebruik van lanadelumab binnen 10 weken voorafgaand aan de eerste studiebehandeling.
6. Gebruik van sterke CYP3A4 / CYP2C9-remmers en -inductoren tijdens deelname aan de studie
7. Klinisch significant abnormaal elektrocardiogram (ECG) bij bezoek 1 en pre-dosis bij bezoek 2.
8. Een klinisch significante voorgeschiedenis van angina, myocardiaal infarct, syncope, klinisch significante hartritimestoornissen, linkerventrikelhypertrofie, cardiomyopathie of een ander cardiovasculair afwijking.
9. Elke andere systemische dysfunctie (bijv. Gastro-intestinale, renale, respiratoire, cardiovasculaire) of significante ziekte of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon in gevaar brengt door deel te nemen aan de studie.
10. Voorgeschiedenis van misbruik of verslaving van stoffen die de voltooiing van het onderzoek zou verstoren, als bepaald door de onderzoeker.
11. Bekende lactoseallergie of intolerantie.
12. Bekende overgevoeligheid voor KVD900 of placebo of voor één van de hulpstoffen.
13. Deelname aan een klinische interventie studie binnen 93 dagen of binnen 5 halfwaardetijden van de laatste dosering onderzoeksgeneesmiddel (welke van de twee langer is) voorafgaand aan de eerste onderzoeksgeneesmiddel.
14. Elke zwangere patiënt of patiënt die borstvoeding geeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-07-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KVD900
Generieke naam:	KVD900

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2018-004489-32-NL
CCMO	NL69091.018.19