

Een open-label studie voor het beoordelen van de veiligheid op lange termijn van dagelijks per os BCX7353 in patiënten met type 1 en 2 hereditair angio-oedeem.

Gepubliceerd: 04-10-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

De veiligheid en effectiviteit op lange termijn van twee dosisniveaus van oraal toegediend BCX7353 bij proefpersonen met HAE

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48865

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lange termijn studie van BCX7353 in de preventie van HAE aanvallen

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

HAE hereditair angio-oedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioCryst Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: BioCryst Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hereditair angio-oedeem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van de dagelijkse dosering van oraal BCX7353 bij proefpersonen met erfelijk angio-oedeem (HAE)

Secundaire uitkomstmaten

Om de effectiviteit (dat wil zeggen HAE-aanval frequentie, ernst en ziekteactiviteit in de tijd) van BCX7353 tijdens langdurige toediening te beoordelen

Om de kwaliteit van leven te evalueren tijdens langdurige toediening van BCX7353

Om de tevredenheid van de proefpersoon met medicatie te evalueren tijdens langdurige toediening van BCX7353

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hereditair Angio-oedeem (HAE) is een autosomale dominante aandoening gekenmerkt door terugkerende episodes van zwellingen van de huid, keelholte, strottenhoofd, spijsverteringsstelsel, genitaliën, en extremiteiten. De frequentie van deze aanvallen varieert bij de deelnemers, van aanvallen die weinig voorkomen bij sommige patiënten tot aanvallen die elke dag voorkomen bij anderen.

HAE aanvallen, die al dan niet voorafgegaan worden door een prikkel (zoals stress, trauma, of oestrogenen) komen meestal traag op, met een intensiteitspiek binnen 24 uur, en geleidelijk verminderen over de volgende 5 dagen. BCX7353 is een synthetische kleine molecule inhibitor van kallikreïne

dat ontwikkeld werd als een orale medicatie ter preventie van acute HAE aanvallen.

Kallikreïne is een gekend doelwit ter preventie van HAE aanvallen.

Een recente afgelopen dubbel blinde placebo gecontroleerde studie, BCX7353-203 (EudraCT: 2016-001272-29) heeft aangetoond dat BCX7353 significant het aantal wekelijkse HAE aanvallen bij HAE patiënten verminderd vergeleken met placebo.

Doel van het onderzoek

De veiligheid en effectiviteit op lange termijn van twee dosisniveaus van oraal toegediend BCX7353 bij proefpersonen met HAE

Onderzoeksopzet

open-labelonderzoek met twee armen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: BCX7353 110 mg oraal toegediend QD gedurende 48 weken - n=100
Groep 2: BCX7353 150 mg oraal toegediend QD gedurende 48 weken - n=100

Inschatting van belasting en risico

Patiënten bezoeken de kliniek 26 keer - Een screeningvisite, een baselinevisite wanneer ze met de studiemedicatie zullen starten, 8 bezoeken tijdens de behandeling en daarna een follow up bezoek.

De visites gebeuren tijdens een 240 weken durende behandelingsperiode, met een follow up visite 3 weken na het beëindigen van de behandeling.

Een typische visite omvat: bloedafnames (voor veiligheidslaboratoriumtesten en serum medicatie waarden van BCX7353), vitale functies (bloeddruk, gewicht, pols), vragenlijsten over kwaliteit van leven en een discussie in verband met hun gezondheid, sedert de vorige visite. Alle patiënten die zwanger kunnen worden moeten elke visite een urine zwangerschapstest doen.

Een kleine hoeveelheid bloed wordt elke visite afgenomen om de medicatie niveaus in hun bloed te bepalen.

Elke visite krijgen patiënten nieuwe voorraad BCX7353 (behalve op week 2).

Patiënten zullen elke dag alle details noteren betreffende hun HAE aanvallen, gebruikte behandelingen en hoe de aanval hun levenswijze heeft beïnvloed.

Patiënten blijven toegang hebben tot hun standaard behandeling bij elke HAE aanval en worden aangemoedigd deze medicatie te gebruiken wanneer een aanval zich voordoet, voornamelijk wanneer een aanval neus of keel betreft.

De risk benefit analyse bevindt zich in protocol sectie 5.4.6

Contactpersonen

Publiek

BioCryst Pharmaceuticals Inc.

4505 Emperor Blvd. Suite 200
Durham NC27703
US

Wetenschappelijk

BioCryst Pharmaceuticals Inc.

4505 Emperor Blvd. Suite 200
Durham NC27703
US

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) Mannen en niet-zwangere, geen borstvoeding gevende vrouwen ≥ 18 jaar
- 2) Proefpersonen met Type I of Type II HAE die ofwel:
 - a) Deelnamen aan een BCX7353-studie OF
 - b) Volgens de onderzoeker naar verwachting baat zullen hebben bij een orale behandeling ter voorkoming van angio-oedeem-aanvallen en een klinische diagnose van erfelijk angio-oedeem type 1 of type 2 hebben, gedefinieerd als hebbende een C1-INH-functioneel niveau van minder dan 50% en een C4-niveau onder de ondergrens van het normale (LLN) referentiebereik, zoals beoordeeld

tijdens de screeningperiode. In de afwezigheid van een lage C4-waarde afgenomen tijdens de interkritische periode (dwz, de proefpersoon heeft geen HAE-aanval), is een van de volgende criteria aanvaardbaar om de diagnose van HAE te bevestigen: 1) een bekende SERPING-1-genmutatie of die waarschijnlijk wordt geassocieerd met HAE type 1 of 2, beoordeeld tijdens de screeningsperiode; 2) een bevestigde familiegeschiedenis van C1-INH-deficiëntie; 3) een opnieuw afgenomen en opnieuw geteste C4 tijdens een aanval waarvan de resultaten onder het LLN-referentiebereik liggen welke zijn gemeten tijdens de screeningperiode

- 3) Gewicht proefpersoon ≥ 40 kg
- 4) Toegang tot geschikte medicatie voor de behandeling van acute HAE-aanvallen
- 5) Akkoord gaan met gebruik van acceptabele effectieve anticonceptie
- 6) In staat om schriftelijke, geïnformeerde toestemming te geven.
- 7) Naar de mening van de onderzoeker is de proefpersoon in staat om op adequate wijze aan alle vereiste onderzoeksprocedures te voldoen voor de duur van het onderzoek. De proefpersoon moet aantonen dat hij op adequate wijze voldoet aan alle vereiste onderzoeksprocedures, inclusief dagboekregistratie van HAE-aanvallen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Zwangerschap of borstvoeding gevend of geplande zwangerschap tijdens de onderzoeksperiode.
- 2) Elke klinisch significante medische aandoening of medische geschiedenis die, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, de veiligheid of het vermogen van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen zou hinderen.
- 3) Stopzetting van het studiegeneesmiddel als gevolg van overgevoeligheidsreactie op BCX7353 in een eerdere studie. Dit omvat proefpersonen bij wie in het vorige onderzoek uitslag van enige ernst was geconstateerd als mogelijk, waarschijnlijk of absoluut gerelateerd aan actieve BCX7353.
- 4) Dementie, veranderde mentale status of een psychiatrische aandoening, die het begrip of het verlenen van geïnformeerde toestemming of deelname aan de studie zou verhinderen.
- 5) Klinisch significante abnormale ECG, inclusief maar niet beperkt tot een QTcF > 470 msec voor vrouwen, een QTcF > 450 msec voor mannen, een PR > 220 msec (beide geslachten), of ventriculaire en / of atriale voorbarige samentrekkingen die vaker voorkomen dan incidenteel en / of als coupletten of vaker in groepen.
- 6) Onaanvaardbare niet-naleving in een eerdere BCX7353-studie zoals beoordeeld door de sponsor of onderzoeker.
- 7) Alle klinisch significante voorgeschiedenis van angina, myocardiaal infarct, syncope, klinisch significante hartritmestoornissen, linkerventrikelhypertrofie, cardiomyopathie of enige andere cardiovasculaire aandoening.
- 8) Bekende familiegeschiedenis van acute hartdood. Familiegeschiedenis van

plotselinge dood door HAE heeft geen uitsluitingseffect.

9) Geschiedenis van of huidige geïmplanteerde defibrillator of pacemaker.

10) Gebruik van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 en die een smal therapeutisch bereik hebben, inclusief die waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen binnen 7 dagen na het baselinebezoek of geplande initiatie tijdens het onderzoek.

11) Gebruik van een medicijn dat wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en een nauw therapeutisch bereik heeft, binnen 7 dagen na het baselinebezoek of geplande initiatie tijdens het onderzoek.

12) Elke afwijkende laboratoriumparameter die, naar de mening van de onderzoeker, klinisch significant en relevant is voor deze studie.

13) Berekende creatinineklaring (CLcr) van ≤ 30 ml / min of AST- of ALT-waarde ≥ 3 keer de bovengrens van de normale (ULN)-referentiewaarde bij screening of het laatste beschikbare bezoek voorafgaand aan de registratie.

14) Blootstelling aan experimentele medicijnen anders dan BCX7353, binnen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek (of baseline indien geen screeningbezoek).

15) Ernstige overgevoeligheid voor meerdere geneesmiddelen of ernstige overgevoeligheid / anafylaxie met onduidelijke etiologie.

16) Geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het voorgaande jaar, of huidig bewijs van afhankelijkheid of misbruik van middelen (zelf-gerapporteerde alcoholinname > 3 eenheden alcohol / dag).

17) Voor personen die een screeningsbezoek ondergaan, positief getest op misbruik van drugs (tenzij gebruikt als medische behandeling [bijvoorbeeld met een recept]).

18) Voor proefpersonen die een screeningbezoek ondergaan, huidige infectie met hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) of humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

19) Proefpersonen met een directe familieband met sponsormedewerkers, de onderzoeker of medewerkers van de studielocatie die staan vermeld in het delegatielogboek.

20) Proefpersonen die door een regering of een rechterlijk bevel in een instelling worden vastgehouden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-01-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BCX7353
Generieke naam:	BCX7353

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2020
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	EUCTR2017-003281-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03472040
CCMO	NL67110.018.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-05-2021

Totaal aantal deelnemers: 3

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries