

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase 2-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van meervoudige dosering IONIS-FB-LRX, een antisense-remmer van complementfactor B, bij proefpersonen met geografische atrofie secundair aan leeftijdsgebonden maculadegeneratie (age-related macular degeneration, AMD)

Gepubliceerd: 28-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het beoordelen van het effect van ISIS 696844 op de snelheid van verandering van het GA-gebied secundair aan AMD, gemeten aan de hand van fundus autofluorescentie (FAF)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51185

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 696844-CS5

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)

Synoniemen aandoening

geografische atrofie secundair aan leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, geografische atrofie secundair aan leeftijdsgebonden maculadegeneratie, ISIS 696844

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de absolute verandering in GA-gebied in week 49 vergeleken met de baseline, zoals gemeten aan de hand van FAF in het onderzoeksoog.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten zijn onder meer:

- Procentuele verandering in FB-plasmaconcentraties ten opzichte van de baseline

De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten zijn onder meer:

- Procentuele verandering in niveaus van serum AH50 activiteit ten opzichte van de baseline

- Absolute verandering in LLVA-score vanaf de baseline tot week 49

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ISIS 696844 wordt ontwikkeld als mogelijke behandeling voor geografische atrofie (GA) bij leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie (AMD). AMD is een progressieve ziekte van de macula en is in ontwikkelde landen de belangrijkste oorzaak van centrale zichtstoornis bij personen ouder dan 50 jaar . De ziekte wordt gekenmerkt door progressief verlies van het centraal zicht, de vervorming van beelden en rechte lijnen en de aanwezigheid van wazige en donkere gebieden in het centrale zicht. De onderliggende pathofysiologiefactoren voor AMD zijn complex en de symptomen manifesteren zich op verschillende maar gerelateerde manieren. In de vroege en intermediaire stadia van AMD wordt de ziekte gekenmerkt door de afzetting van drusen, eiwit- en lipidenrijke extracellulaire afzettingen tussen de retinale pigmentepitheelcellen (RPE) en het membraan van Bruch . Als onderdeel van het natuurlijk beloop van de ziekte is er een ontwikkeling van atrofische gebieden, die continu groter worden en overeenkomen met een absoluut scotoom/GA . Dit GA-gebied dat samenhangt met laat stadium AMD, komt overeen met retinale gebieden met verminderde visuele functie als gevolg van de atrofie van fotoreceptor- en RPE-cellen.

Het complementsysteem, een belangrijk onderdeel van de aangeboren immuniteit, is de meest algemeen geaccepteerde pathogene route van het immuunsysteem die betrokken is bij AMD. Genetisch bewijs uit genoombrede associatie-onderzoeken (genome wide association studies, GWAS) en zeldzame variantanalyses, suggereren dat de alternatieve complementroute (alternative pathway, AP) overactief is bij AMD. Specifieke polymorfismen van complementfactor H (CFH), de negatieve regulator van de AP, worden toegekend aan een verhoogd risico op AMD. Daarentegen beschermen specifieke polymorfismen van FB, de positieve regulator, tegen AMD.

FB wordt voornamelijk geproduceerd door de lever en in zeer kleine hoeveelheden op verschillende extrahepatische locaties. Oculair FB-eiwit bevindt zich voornamelijk in de choroïdale haarvaten en het gebied van het membraan van Bruch en is niet zichtbaar in het neurale netvlies. Choroïdale FB lijkt dus afkomstig te zijn van systemische bronnen. Plasmaconcentraties van AP-activeringsmiddelen bleken significant verhoogd te zijn bij proefpersonen met AMD vergeleken met controlegroepen. Dit veronderstelt een voortdurende systemische activatie van de alternatieve complementroute bij AMD-pathogenese en dit draagt bij aan het groeiende bewijs dat AMD een systemische ziekte is met lokale oculaire manifestatie in de ouder wordende macula. De therapeutische doelstelling is het vertragen van de GA-progressie die

samenhangt met AMD, met behulp van systemische toediening van een antisense oligonucleotide (ASO) gericht op de FB messenger ribonucleïnezuur (mRNA) in de lever, wat vervolgens de FB-concentraties in het plasma en het oog zal verlagen. De verlaging van FB in plasma, een belangrijk onderdeel van de AP, zal de hyperactivatie van de AP die bijdraagt aan de AMD-pathologie verminderen.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van het effect van ISIS 696844 op de snelheid van verandering van het GA-gebied secundair aan AMD, gemeten aan de hand van fundus autofluorescentie (FAF)

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd in meerdere centra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aanvankelijk (fase 1) zullen er ongeveer 60 proefpersonen zijn, met N = 15 per behandelingsgroep (3 verschillende dosisniveaus van ISIS 696844 en placebo). Proefpersonen worden gelijk (1:1:1) gerandomiseerd naar 1 van de 3 dosiscohorten en, binnen elk dosiscohort, 3:1 om actief middel of placebo met overeenstemmend volume te ontvangen. Na beoordeling van de veranderingen in veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek die optreden tijdens de eerste behandelingsperiode van 13 weken van de eerste ongeveer 60 proefpersonen, worden de 3 behandelingsgroepen (2 actieve groepen en de placebogroep) uitgebreid met in totaal 105 proefpersonen per groep. De fase 2-proefpersonen worden gelijk (1:1) gerandomiseerd naar 1 van de 2 dosiscohorten en, binnen elk dosiscohort, 2:1 om actief middel of placebo met overeenstemmend volume te ontvangen. De 15 proefpersonen of meer van de dosisgroep in fase 1 die niet wordt uitgebreid, gaan door met de behandelingsperiode en de periode na de behandeling als het veiligheidsprofiel aanvaardbaar is. Naar goeddunken van de sponsor kunnen extra proefpersonen worden toegevoegd aan 1 of meer behandelingsgroepen (totale N mag niet meer dan 1,2 keer de oorspronkelijke steekproefgrootte zijn [d.w.z. 126/groep]), indien nodig om de veiligheid te verduidelijken of te compenseren voor een onverwacht hoog aantal proefpersonen dat zich uit het onderzoek terugtrekt. Nederland zal niet meedoen aan fase 1 van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek omvat een screeningsperiode, behandelperiode en een follow-up periode.

- o Screeningsperiode van 10-14 weken
- o behandelingsperiode van 45 weken
- o 12 weken follow-up periode

De meeste bezoeken duren ongeveer 1 tot 4 uur

De proefpersoon zal voor, tijdens en na zijn / haar behandeling verschillende onderzoeken, tests en / of procedures moeten ondergaan. Raadpleeg de proceduretabel in de ICF en bijlage A van het protocol voor meer informatie.

Daarnaast worden vragen gesteld over de medische geschiedenis, demografische gegevens en geschiktheidsvragen

De proefpersonen zullen ook worden getest op hiv en hepatitis. Vrouwelijke patiënten worden getest op zwangerschap.

De verwachte totale duur van het onderzoek is ongeveer 71 weken (18 maanden)

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de Investigator's Brochure en het toestemmingsformulier voor de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad, 92010
US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad, 92010
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Een volledige lijst van de inclusiecriteria is te vinden in paragraaf 5.1 van het protocol. Hieronder een lijst met de belangrijkste criteria:

1. Vrouwen mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en moeten of chirurgisch steriel zijn of postmenopauzaal zijn
2. Vaccinatie tegen *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*, ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
3. Goed afgebakende GA als gevolg van AMD
4. Beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) letterscore van 35 letters (ongeveer 20/200 Snellen-equivalent) of beter op de ETDRS
5. Moet helder media en voldoende pupildilatatie in het onderzoeksoog hebben om beeldvorming van de fundus van hoge kwaliteit mogelijk te maken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een volledige lijst van de exclusiecriteria is te vinden in paragraaf 5.2 van het protocol. Hieronder een lijst met de belangrijkste criteria:

1. Klinisch significante afwijkingen in de medische voorgeschiedenis
2. Geen volledig herstel van een infectie, gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksmiddel
3. Chronische behandeling met steroïden, waaronder topisch of intravitreaal toegediend
4. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van diabetische retinopathie of diabetisch macula-oedeem (diabetic macular edema, DME)
5. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een andere ziekte dan AMD die van invloed kan zijn op het gezichtsvermogen of de veiligheidsbeoordelingen gedurende het onderzoek
6. Behandeling met een ander onderzoeksmiddel, biologisch middel of hulpmiddel

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2022
Soort:	Amendement

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	EUCTR2020-005174-94-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03815825
CCMO	NL77253.000.21