

Een dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ISIS 721744 bij patiënten met hereditair angio-oedeem (HAE)

Gepubliceerd: 03-02-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling van de studie is het evalueren van de klinische werkzaamheid van ISIS 721744 bij patiënten met HAE. Secundaire doelstelling: Evalueren van de effecten van ISIS 721744 op de kwaliteit en het patroon van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51690

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 721744-CS5

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
- Angio-oedeem en urticaria

Synoniemen aandoening

erfelijk angio-oedeem, Heriditair angio-oedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erfelijk angio-oedeem, ISIS 721744, Lever, Prekallikreine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het voor de tijd genormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 1 tot week 25 vergeleken met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn de volgende:

- Het voor de tijd genormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 5 tot week 25 vergeleken met placebo
- Het percentage door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvalvrije patiënten vanaf week 5 tot week 25 vergeleken met placebo
- Het voor de tijd genormaliseerde aantal matige of ernstige door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 5 tot week 25 vergeleken met placebo
- Het aantal patiënten met een klinische respons gedefinieerd als een vermindering met $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ of $\geq 90\%$ vanaf baseline (d.w.z. screeningpercentage) in een door de onderzoeker bevestigd percentage HAE-aanvallen tussen week 5 en week 25 vergeleken met placebo
- Het aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen waarvoor acute HAE

behandeling nodig is van week 5 tot week 25 vergeleken met placebo

- Het percentage patiënten die goed onder controle zijn op de Angioedema

Control Test (AECT) in week 25

- De verandering in de totale score voor de Angioedema Quality of Life (AE-QoL)-vragenlijst in week 25

Veiligheidseindpunt:

Het aantal, het type, de ernst en de dosisrelatie van AE's; vitale functies; ecg's; en klinische laboratoriumparameters.

Verkennde eindpunten zijn de verandering of procentuele verandering vanaf baseline vergeleken met placebo in het volgende:

- PKK-concentratie in plasma
- Score op de GAD-7-vragenlijst
- EQ-5D-5L
- PGIS
- Score op de Work Productivity and Impairment (WPAI)-vragenlijst

Tevens:

- Incidentie van bezoeken aan de afdeling spoedgevallen door alle oorzaken, ziekenhuisopname en totaal aantal dagen als klinische patiënt
- PGIC
- FK: Analyse van de potentiële blootstellingsrespons met behulp van relevante blootstellingsparameters (zoals ISIS 721744 plasma Cthrough) en biomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HAE is een zeldzame genetische afwijking die wordt gekenmerkt door periodes waarin de huid plaatselijk opzet, pijnlijke aanvallen van buikpijn en soms aanvallen van strottenhoofdkramp voorkomen die levensbedreigend kunnen zijn. Er zijn 3 vormen van HAE. HAE type 1 en HAE type 2 worden veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het SERPING1 gen, resulterend in afnemende levels van C1-INH (HAE-1) of een niet-functionerende vorm van dit eiwit (HAE-2) (Bissler et al. 1997). De derde vorm van HAE wordt geassocieerd met normale levels en functie van C1-INH (HAE-nC1-INH). Deze vorm wordt gecategoriseerd in 4 subtypes, met een specifieke genetische mutatie in het factor XII gen, het plasminogeen gen of het angiotensinogen-1 gen, of door een onbekende oorzaak (Maurer et al. 2018). Uitgebreid bewijs uit in vitro en in vivo onderzoeken ondersteunt de sleutelrol van bradykinin (BK) in HAE aanvallen, alhoewel de link tussen HAE-nC1-INH met BK minder sterk is (Zuraw and Christiansen 2016). De heterogeniteit van de patiënten populatie, het gebrek aan diagnostische tests en het feit dat specifieke genetische mutaties enkel gedeeltelijk samenhangen met het ontstaan van dit type HAE, kan de diagnose HAE nC1 INH belemmeren. Recent is het verschil tussen BK-geassocieerd angio-oedeem en histamine-geassocieerd angio-oedeem aangetoond met een drempelwaarde-stimulerende kallikrein activiteit essay (Lara*Marquez et al. 2018). Deze techniek zou daarom bij kunnen dragen aan de identificatie van HAE nC1 INH patiënten die baat zouden kunnen hebben bij het remmen van de contact activatie pathway.

In dit onderzoek wordt gekeken naar het onderzoeksmiddel ISIS 721744. Als prekallikreïne, een enzym dat door de lever wordt geproduceerd, vrijkomt in de bloedbaan kan dit tot HAE-aanvallen leiden. Het onderzoeksmiddel is gemaakt om de hoeveelheid prekallikreïne die in uw lever gemaakt wordt, te verlagen. Het onderzoek dient om te bepalen of een afname van de hoeveelheid prekallikreïne het aantal HAE-aanvallen doet afnemen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling van de studie is het evalueren van de klinische werkzaamheid van ISIS 721744 bij patiënten met HAE.

Secundaire doelstelling:

Evalueren van de effecten van ISIS 721744 op de kwaliteit en het patroon van de

HAE-aanvallen en de invloed daarvan op de kwaliteit van leven.

Veiligheidsdoelstelling:

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ISIS 721744 bij patiënten met HAE.

Verkennde doelstelling:

Verder karakteriseren van de effecten van ISIS 721744 op gezondheidseconomische en gebruiksparementers en bijkomende door de patiënt gemelde uitkomsten (Patient Reported Outcomes, PRO's) en biomarkers.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een gerandomiseerde (ISIS 721744:placebo), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die wordt uitgevoerd in meerdere centra om de werkzaamheid en veiligheid van ISIS 721744 te evalueren in het voorkomen van angio-oedeemaanvallen bij patiënten met HAE-1 (type I) en HAE-2 (type II). Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar cohort A (3:1 ISIS 721744 80 mg of placebo elke 4 weken) of cohort B (3:1 ISIS 721744 80 mg of placebo elke 8 weken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen ofwel 6 (Cohort A) ofwel 3 (Cohort B) doses van ofwel het onderzoeksmiddel (80 mg per dosis) of placebo als injectie onder de huid in hun abdomen (maaggebied), dij of bovenarm. Doses worden gegeven in intervallen van 4 (Cohort A) of 8 (Cohort B) weken tijdens de 25 weken durende behandelingsperiode. Patiënten die het studiebezoek in week 25 afronden en die voldoen aan de geschiktheidscriteria kunnen doorgaan in een open-label verlengingsonderzoek. Alle patiënten zullen dan het onderzoeksmiddel ontvangen voor 1 jaar of langer.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Tijdens het onderzoek worden patiënten gevraagd om 11 keer naar het onderzoekscentrum te komen. Alle patiënten krijgen elke 4 weken tijdens de 25 weken durende behandelingsperiode een behandeling met ISIS 721744 (80 mg). ISIS 721744 zal worden toegediend als een s.c. injectie in de buik, dij of de buitenzijde van de bovenarm, 7 keer in totaal.

Er zullen vragen worden gesteld aan de patiënt over zijn/haar gezondheid en medicijngebruik. Er zal een vragenlijst over kwaliteit van leven worden afgenomen. Daarnaast wordt de geschiedenis van HAE-aanvallen bijgehouden en houden patiënten dagelijks HAE-aanvallen bij door middel van een vragenlijst. Bovendien informeren patiënten de arts met betrekking tot eventuele bijwerkingen die optreden. Er wordt lichamelijk onderzoek gedaan, er worden ECGs gemaakt en het gewicht en vitale functies worden bijgehouden. Urine en bloed worden onderzocht om geschiktheid voor deelname aan de studie te bepalen,

de algehele gezondheid en van de patient te controleren en te testen op zwangerschap, farmacodynamiek, farmacokinetiek, ontstekingsmarkers en antilichamen te meten.

Risico's: Mogelijke bijwerkingen van het studiegeneesmiddel en de onderzoeksprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten moeten ≥ 12 jaar zijn op het moment van de geïnformeerde toestemming en, indien van toepassing, instemming
- Patiënten moeten een gedocumenteerde diagnose hebben van HAE-1/HAE-2 op basis van AL het volgende:
 - a. Gedocumenteerde klinische voorgeschiedenis die consistent is met HAE (subcutane [s.c.] of mucosale, niet-pruritische episoden van zwelling zonder daarmee gepaard gaande urticaria)
 - b. Resultaten van diagnostisch onderzoek die HAE-1/HAE-2 bevestigen: C1-INH functionele niveaus $< 40\%$ normale niveau. Patiënten met een functioneel niveau van 40% tot 50% van normaal kunnen worden toegelaten als hun complementfactor C4-niveau lager is dan de ondergrens van normaal (lower limit of normal; LLN) of als een bekende pathogene mutatie in het SERPING1-gen aangetoond is.
 - c. Ten minste 1 van de volgende: leeftijd bij het gemelde begin van HAE ≤ 30 jaar; een familiegeschiedenis die consistent is met HAE-1/HAE-2; of complementcomponent 1q binnen het normale bereik
- Patiënten moeten:
 - a. Tijdens de screeningperiode minimaal 2 HAE-aanvallen ondervinden (bevestigd door de onderzoeker)
 - b. Bereid zijn om zolang de studie duurt de PRO-beoordelingen in te vullen
- Patiënten moeten toegang hebben tot ≥ 1 acuut/acute geneesmiddel(en) (bv. uit plasma verkregen of recombinant C1-INH-concentraat of een BK2-receptorantagonist) om angio-oedeemaanvallen te behandelen, alsook de mogelijkheid om deze te gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Verwacht gebruik van kortdurende profylaxe voor angio-oedeemaanvallen voor een vooraf geplande procedure tijdens de screeningperiode, behandelingsperiode en de periode na de behandeling.
- Gelijktijdige diagnose van een ander soort recidiverend angio-oedeem, waaronder verworven idiopathisch angio-oedeem of HAE met normale C1-INH (ook wel HAE type III genoemd)
- Verwachte verandering in het gebruik van gelijktijdige androgeenprofylaxe die wordt gebruikt voor het behandelen van angio-oedeemaanvallen
- Deelname aan een eerdere ISIS 721744-studie
- Blootstelling aan een van de volgende geneesmiddelen:
 - a. angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of andere oestrogeenbevattende geneesmiddelen met systemische resorptie (zoals orale anticonceptiva of hormoonsubstitutie therapie) binnen 4 weken vóór de screening
 - b. chronische profylaxe met Takhzyro (lanadelumab), Haegarda (C1-esteraseremmer

SQ), Cinryze en Ruconest (C1-esteraseremmer) of Orladeyo (berotralstat) binnen 5 halfwaardetijden vóór de screening (d.w.z. Takhzyro binnen 10 weken vóór de screening, Haegarda/Cinryze/Ruconest binnen 2 weken vóór de screening, Orladeyo binnen 3 weken vóór de screening)

c. oligonucleotiden (waaronder 'small interfering ribonucleic acid') binnen 4 maanden na de screening als er een enkele dosis is gegeven, of binnen 12 maanden na de screening als er meerdere doses zijn gegeven. Dit exclusie criterium geldt niet voor vaccins.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-10-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	31-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2021-002571-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05139810
CCMO	NL79190.000.22

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-10-2023
Datum resultaten gemeld:	17-09-2024
Totaal aantal deelnemers:	6

Datum eerste publicatie onderzoek
18-07-2024