

EEN DUBBEL GEMASKEERD, GERANDOMISEERD, GECONTROLEERD, MEERVOUDIG DOSISONDERZOEK OM DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID EN VERDRAAGZAAMHEID VAN QR-421a TE EVALUEREN BIJ PROEFPERSONEN MET RETINITIS PIGMENTOSA (RP) ALS GEVOLG VAN MUTATIES IN EXON 13 VAN HET USH2A-GEN MET GEVORDERD GEZICHTSVERLIES

Gepubliceerd: 12-01-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair • Om de werkzaamheid van QR-421a te evalueren
Secondary • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van QR-421a te evalueren • Om veranderingen in patient-reported outcome (PRO) maatregelen te evalueren bij personen behandeld met QR-421a • Om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52147

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sirius (PQ-421a-003)

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal
- Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)

Synoniemen aandoening

progressieve pigmentaire retinopathie, RP., staaf-kegeldystrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ProQR Therapeutics IV B.V.

Overige ondersteuning: ProQR Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: QR-421a, Retinitis Pigmentosa (RP), USH2A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) (gebaseerd op de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grafiek) na 18 maanden behandeling versus sham-procedure

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de volgende uitkomstmaten:

Andere metingen van BCVA

Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT)

Low Luminance Visual Acuity (LLVA)

Microperimetrie

Static perimetry

Full-field Stimulus Threshold (FST)

- Verandering ten opzichte in PRO maatregelen, zoals beoordeeld door:
2 - EEN DUBBEL GEMASKEERD, GERANDOMISEERD, GECONTROLEERD, MEERVOUDIG DOSISONDERZOEK ...

26-06-2025

Veteran Administration Low Vision Visual

Functioning Questionnaire (VA LV VFQ-20)

Patient Global Impressions of Severity (PGI-S)

Patient Global Impressions of Change (PGI-C)

- Oculaire en niet-oculaire bijwerkingen (AE's)

- Blootstelling van QR-421a in serum

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Sponsor ontwikkelt een AON, QR-421a, voor de behandeling van patiënten met RP veroorzaakt door mutaties in exon 13 van het USH2A gen. RP is een groep erfelijke oogaandoeningen die fotoreceptordegeneratie veroorzaken die leidt tot progressief gezichtsverlies, wat uiteindelijk resulteert in volledige blindheid. Momenteel zijn er geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van RP als gevolg van mutaties in exon 13 van het USH2A-gen en bestaat er een grote on vervulde medische behoefte.

Het klinische ontwikkelingsprogramma begon in de eerste helft van 2019 met de first-in-human (FIH) klinische studie (PQ-421a-001), een fase 1b/2, dubbel gemaskeerd, schijngecontroleerd, dosis-escalatieonderzoek om de veiligheid en verdraagbaarheid van QR-421a te evalueren. In maart 2021 is een tussentijdse analyse uitgevoerd. Beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens uit onderzoek PQ-421a-001 ondersteunen het therapeutische potentieel dat in de niet-klinische studies is waargenomen.

Studie PQ-421a-003 heeft tot doel de veiligheid te definiëren en het behandelingseffect te kwantificeren van QR-421a toegediend via IVT-injectie bij personen met RP als gevolg van mutaties in exon 13 van het USH2A-gen met geavanceerd verlies van gezichtsvermogen, ten opzichte van gemaskerde, onbehandelde controlepersonen, bij 2 dosisschema's van QR-421a.

Doel van het onderzoek

Primair

- Om de werkzaamheid van QR-421a te evalueren

Secondary

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van QR-421a te evalueren
 - Om veranderingen in patient-reported outcome (PRO) maatregelen te evalueren
- 3 - EEN DUBBEL GEMASKEERD, GERANDOMISEERD, GECONTROLEERD, MEERVOUDIG DOSISONDERZOEK ...

bij personen behandeld met QR-421a

- Om systemische blootstelling van QR-421a te evalueren

Onderzoeksopzet

PQ-421a-003 is een dubbelgemaskerde, gerandomiseerde, gecontroleerde, meervoudige dosisstudie om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van QR-421a te evalueren bij personen met RP als gevolg van mutaties in exon 13 van het USH2A-gen met geavanceerd gezichtsverlies. Bij aanvang van het onderzoek worden de proefpersonen gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingsgroepen:

- 1) Groep 1: QR-421a 180/60 µg (180 µg oplaaddosis toegediend op dag 1, onderhoudsdosis van 60 µg toegediend in maand 3 en daarna om de 6 maanden; n = 27)
- 2) Groep 2: QR-421a 60/60 µg (60 µg oplaaddosis toegediend op dag 1, 60 µg onderhoudsdosis toegediend in maand 3 en daarna om de 6 maanden; n = 27)
- 3) Groep 3: Schijnprocedure (toegediend op dag 1, 60 µg Maand 3 en daarna om de 6 maanden; n = 27)

Nadat het onderzoeksoog gedurende ten minste 18 maanden is behandeld, kan de behandeling van het medeoog en de cross-over van personen die aan schijnprocedure zijn toegewezen, in in aanmerking komende ogen (op een gemaskerde manier) worden gestart; op basis van beoordeling van het baten-risico. Het primaire eindpunt wordt beoordeeld na 18 maanden behandeling. Analyse van alle andere werkzaamheids- en veiligheidsparameters zal op dat moment ook worden gerapporteerd. Alle werkzaamheids- en veiligheidsparameters blijven gedurende de behandelingsperiode van 24 maanden worden gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De huidige studie zal 2 dosisniveaus evalueren. Proefpersonen krijgen een oplaaddosis toegediend op dag 1 en onderhoudsdosis toegediend in maand 3 en om de 6 maanden. De beoogde toedieningsweg is intravitreale (IVT) injectie. Het onderwerp komt in aanmerking voor de studie en komt dus in aanmerking voor QR-421a of schijnprocedure in het onderzoeksoog als alle volgende inclusiecriteria van toepassing zijn op Screening/Dag 1. De proefpersoon komt in aanmerking voor QR-421a in het mede oog nadat het onderzoeksoog ten minste 18 maanden is behandeld.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen krijgen injectie in het oog of schijnbehandeling elke 3 maanden tot en met maand 15 (4 keer). Op maand 18 kunnen alle patienten (in alle 3 de armen) een injectie krijgen met QR-421a in het niet-studie oog. Op Maand 21

krijgen patiënten (voorheen behandeld met de schijnbehandeling) een injectie in het studie-oog. Patiënten worden tot en met maand 24 gevolgd. In een periode van 24 maanden zijn er in totaal 10 bezoeken aan het onderzoekscentrum, daarnaast zijn er 12 telefonische bezoeken op dag 2 en dag 8 na een injectie in het oog. In totaal kunnen patiënten dus maximaal 6 injecties krijgen als ze behandeld worden in de actieve arm (groep 1 en 2) en 2 injectie als ze behandeld worden in de groep met de schijnbehandeling. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend via intravitreale injectie. Naast de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel worden verschillende onderzoeken uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

ProQR Therapeutics IV B.V.

Zernikedreef 9
Leiden 2333CK
NL

Wetenschappelijk

ProQR Therapeutics IV B.V.

Zernikedreef 9
Leiden 2333CK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

5 - EEN DUBBEL GEMASKEERD, GERANDOMISEERD, GECONTROLEERD, MEERVOUDIG DOSISONDERZOEK ...

26-06-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Een volwassene (≥ 18 jaar) die bereid en in staat is om geïnformeerde toestemming te geven voor deelname voorafgaand aan het uitvoeren van een studiegerelateerde procedure. OF Een minderjarige die in staat is om alle studiebeoordelingen te voltooien en zich aan het protocol te houden en een ouder of verzorger bereid en in staat heeft om studie-instructies op te volgen en studiebezoeken met het onderwerp bij te wonen indien nodig.
- Klinische presentatie in overeenstemming met RP met ushersyndroom type 2 of niet-syndromale vorm van RP (NSRP), gebaseerd op oftalmische, audiologische en vestibulaire onderzoeken.
- Een moleculaire diagnose van homozygositeit of samengestelde heterozygositeit voor 1 of meer pathogene exon 13 mutaties in het USH2A gen, gebaseerd op genetische analyse bij screening.
- Betrouwbare BCVA, perimetrie en andere metingen in beide ogen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van een significante oog- of niet-oculaire ziekte/aandoening (of medicatie- en/of laboratoriumtestafwijkingen) die, naar het oordeel van de onderzoeker en met instemming van de medische monitor, de proefpersoon in gevaar kan brengen vanwege deelname aan het onderzoek, de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden of het vermogen van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen.
- Bekende overgevoeligheid voor antisense oligonucleotiden of bestanddelen van de injectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-07-2022
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2022
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2021-002729-74-NL
CCMO	NL78776.000.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-08-2022

Datum resultaten gemeld: 14-11-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

10-11-2022