

Een open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van donidalorsen bij de profylactische behandeling van hereditair angio-oedeem (HAE)

Gepubliceerd: 20-06-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509201-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling Evalueren van de veiligheid van lange termijn dosering donidalorsen bij patiënten met HAE. Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53420

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 721744-CS7

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: Donidalorsen, Erfelijk angio-oedeem, ISIS 721744, Prekallikreine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent adverse events, TEAEs)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn de volgende:

Alle analyses worden uitgevoerd op zowel doorstroom (OLE) en niet-doorstroom ("Switch") patiënten:

- Het voor de tijd genormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 1 tot week 53
- Het voor de tijd genormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 5 tot week 53
- Het percentage door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvalvrije patiënten vanaf week 5 tot week 25
- Het voor de tijd genormaliseerde aantal matige of ernstige door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 5 tot week 53
- Het aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen waarvoor acute behandeling nodig is van week 5 tot week 53
- De totale score voor de Angioedema Quality of Life (AE-QoL)-vragenlijst

gedurende 53 weken.

Verkennde eindpunten zijn de volgende:

De analyses worden uitgevoerd op zowel doorstroom (OLE) en niet-doorstroom ("Switch") patiënten zoals hieronder beschreven:

Alle patiënten:

- Het aantal HAE aanvallen (per maand) van week 1 tot week 157 zoals bevestigd door de onderzoeker, genormaliseerd voor tijd
- Angioedema Quality of Life (AE-QoL) vragenlijst totale score over 157 weken
- Het percentage van het totaal aantal dagen gedurende de Behandelingsperiode dat patiënten aanvalvrij zijn
- Het percentage van het totaal aantal maanden gedurende de Behandelingsperiode dat patiënten aanvalvrij zijn
- De duur in dagen van de langste aanvalvrije interval
- Het percentage van patiënten gedurende 6 of 12 opeenvolgende maanden aanvalvrij zijn
- Het gemiddelde/de mediaan van de langste aanvalvrije interval
- De mate van HAE-aanvallen waarbij de larynx betrokken is
- Plasma PKK-waarden gedurende 53 weken
- Angioedema Control Test (AECT) score gedurende 53 weken
- Totale Angioedema Quality of Life (AE-QoL)-vragenlijst score gedurende 53 weken
- Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-II) score gedurende 53 weken

- Incidentie van bezoeken aan de SEH, ziekenhuisopname door alle oorzaken en totaal aantal dagen van ziekenhuisopname gedurende 53 weken
- FK blootstelling gedurende de looptijd van de studie en de mogelijke blootstelling-reactie analyse die gebruik maakt van relevantie blootstellingsparameters en biomarkers

Alleen OLE patiënten:

- Het voor de tijd genormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) in vergelijking met de ISIS 721744-CS5-studie vanaf week 1 tot week 53

Alleen Switch patiënten:

- Het voor de tijd genormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 1 tot week 17
- Het voor de tijd genormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen (per maand) vanaf week 5 tot week 17
- Angioedema Quality of Life (AE-QoL)-vragenlijst score bij week 17
- Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-II) score vanaf week 1 (dag 1) tot week 17
- Injection site pain (ISP)-beoordeling tijdens screening en de behandelingsperioden
- Behandelingsvoorkeurvragenlijst bij week 17

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 strottenhoofdcramp 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). 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. 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. 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. 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

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509201-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

Evalueren van de veiligheid van lange termijn dosering donidalorsen bij patiënten met HAE.

Secundaire doelstelling

Evalueren van de lange termijn-effectiviteit van donidalorsen op het aantal HAE-aanvallen en de invloed daarvan op de kwaliteit van leven bij patiënten met HAE.

Verkennde doelstelling

Verder karakteriseren van de effecten van donidalorsen op HAE-aanvallen, bijkomende door de patiënt gemelde uitkomsten (Patient Reported Outcomes, PRO's) en biomarkers.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een wereldwijde open label studie met donidalorsen die wordt uitgevoerd in meerdere centra om de veiligheid en werkzaamheid van donidalorsen in het voorkomen van angio-oedeemaanvallen bij patiënten met HAE-1 (type I) en HAE-2 (type II) op lange termijn. Er zijn twee armen in deze studie: 1) patiënten die doorstromen van een andere studie met donidalorsen (OLE patiënten), en 2) patiënten die niet doorstromen van een andere studie met donidalorsen en die eerder HAE profylactische therapie kregen ("Switch patiënten") met lanadelumab, berostralstat of C1-esteraseremmer. Na het bezoek in week 53 van de behandelperiode hebben patiënten de mogelijkheid om donidalorsen te krijgen in een verlengde behandelperiode (Extended Treatment Period) gedurende maximaal 104 weken extra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

OLE Patiënten: Patiënten gaan door met hun doseringschema van ISIS 721744-CS5: • Patiënten die het middel of placebo Q4W ontvingen in ISIS 721744-CS5 krijgen 80 mg donidalorsen Q4W. • Patiënten die het middel of placebo Q8W ontvingen in ISIS 721744-CS5 krijgen 80 mg donidalorsen Q8W tenzij ze niet aanvallen-vrij zijn gedurende ≥ 8 weken (Weken 17-25 in ISIS 721744-CS5), in dat geval ontvangen ze 80 mg donidalorsen Q4W. Switch Patiënten: Alle patiënten ontvangen 80 mg donidalorsen Q4W.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Tijdens het onderzoek worden patiënten gevraagd om 18 keer naar het onderzoekscentrum te komen. Alle patiënten krijgen elke 4 of 8 weken tijdens de behandelingsperiode van ongeveer 1 jaar een behandeling met donidalorsen. Donidalorsen zal worden toegediend als een s.c. injectie in de buik, dij of de buitenzijde van de bovenarm.

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 patiënt 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)

1. Deelenemers, en wanneer van toepassing wettelijke vertegenwoordigers (zoals ouders/wettelijke voogd), moeten het proefpersoneninformatie formulier schriftelijk ondertekenen.
2. Deelnemers moeten toegang hebben tot ≥ 1 acuut/acute geneesmiddel(en) (bijv. uit plasma verkregen of recombinant C1-INH-concentraat of een BK2-receptorantagonist) om angio-oedeemaanvallen te behandelen, alsook de mogelijkheid om deze te gebruiken.

ALLEEN Open-Label doorstroom patiënten

5. Voltooïing naar tevredenheid van ISIS 721744-CS5 (gerandomiseerd, placebogecontroleerde indexstudie) tot en met week 25 of patiënten die volgens het studieprotocol met een acceptabel veiligheids- en tolerantieprofiel toegestaan zijn om ISIS 721744-CS5 te verlaten

ALLEEN nieuwe (geen eerder gebruik van donidalorsen) patiënten

6. Patiënten moeten ≥ 12 jaar zijn op het moment van de geïnformeerde toestemming en, indien van toepassing, instemming
7. Patiënten moeten een gedocumenteerde diagnose hebben van HAE-1/HAE-2
8. Patiënten moeten voor de screeningsperiode een stabiele dosis (≥ 12 weken) profylactische behandeling met lanadelumab of berotralstat or C1-esteraseremmer gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Open-label doorstroom patiënten:

1. Hebben een nieuwe aandoening of verergering van een bestaande aandoening of een verandering of geanticiperde verandering in medicatie

Nieuwe deelnemers:

2. 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)
3. Verwachte verandering in het gebruik van gelijktijdige androgeenprofylaxe die wordt gebruikt voor het behandelen van angio-oedeemaanvallen
4. Elke klinisch significante afwijking in de laboratoriumwaarden
5. Kwaadaardigheid in de 5 jaar voorafgaand aan screening, behalve huidkanker dat geen melanoom is, lokale baarmoederkanker, plaatselijke kanker van de borstkanalen of prostaatkanker in stadium I dat met succes behandeld is.
6. Overgevoeligheid voor de actieve stof (donidalorsen) or voor andere ingrediënten
7. Behandeling met een ander experimenteel middel (niet-oligonucleotide) of biologische middel binnen 1 maand voorafgaand aan screening of 5 halfwaardetijden van de het experimentele middel, naargelang welke langer is
8. Recente geschiedenis of huidig drug- of alcoholmisbruik

9. Heeft eerder aan een donidalorsen-onderzoek deelgenomen

10. Blootstelling aan een van de volgende medicatie:
Angiotensine-converterend enzym (ACE) remmers of een oestrogeen-bevattend middel met systemische absorptie.
Oligonucleotiden (waaronder small interfering ribonucleïnezuur (siRNA) binnen 4 maanden voorafgaand aan screening indien één dosis ontvangen is binnen 12 maanden voorafgaand aan screening of indien meerdere doses ontvange. Dit exclusiecriterium geldt niet voor vaccines.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-11-2022
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2023
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
CTIS	CTIS2023-509201-77-00
EudraCT	EUCTR2022-000757-93-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05392114
CCMO	NL81330.000.22