

Multicenter, gerandomiseerd, dubbel gemaskeerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van tinlarebant bij de behandeling van de ziekte van Stargardt bij adolescenten

Gepubliceerd: 09-01-2023 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513483-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de werkzaamheid van Tinlarebant bij het vertragen van de groeisnelheid van atrofische laesie(s) bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Structurele veranderingen, neerslag en degeneratie oog NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53574

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LBS-008-CT03

Aandoening

- Structurele veranderingen, neerslag en degeneratie oog NEG

Synoniemen aandoening

Juvenile macula degeneratie, Ziekte van Stargardt

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Belite Bio, Inc.

Overige ondersteuning: Belite Bio;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: STGD1, vroege retinale degeneratie, Ziekte van Stargardt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de werkzaamheid is de mate van verandering ten opzichte van de baseline in het totale gebied van atrofie (absoluut verminderde autofluorescentie [DDAF] zoals beoordeeld door FAF-fotografie. De primaire schatting voor het verschil in veranderingssnelheid tussen de Tinlarebant- en de placebogroep is het verschil in hellingen van een gemengd model, inclusief termen voor behandeling, tijd (waarbij tijd wordt beschouwd als een continue variabele uitgaande van lineariteit) en interactie tussen behandeling en tijd.

Het intercept en de helling van de tijd worden verondersteld willekeurige effecten te zijn met een bivariate normale verdeling en een ongestructureerde covariantiematrix, terwijl de behandeling en de interactie tussen behandeling en tijd worden verondersteld vaste effecten te zijn. In het kader van dit model wordt een puntschatting gegeven van het verschil in behandelingsgroep in de regressie-helling tussen de Tinlarebant- en de placebogroep. De bijbehorende tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's) en p-waarde voor de puntschatting worden ook aangeboden. De primaire beoordeling van de werkzaamheid vindt plaats bij maand 24.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van Tinlarebant bij adolescente proefpersonen met STGD1 voor secundaire eindpunten (secundaire werkzaamheidseindpunten worden beoordeeld bij maand 24)
- Het evalueren van de farmacodynamiek (PD) van Tinlarebant bij adolescente proefpersonen met STGD1
- Het beoordelen van de systemische en oculaire veiligheid en verdraagbaarheid van Tinlarebant

Secundaire uitkomsten:

- Verandering in dikte en morfologie van het netvlies door SD-OCT vanaf de baseline
- Verandering in BCVA gemeten met de ETDRS-methode vanaf de baseline
- Verandering in RBP4-niveaus vanaf de baseline
- Correlatie tussen de verandering in RBP4-niveau en de groeisnelheid van de laesie vanaf de baseline
- Lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies, ECG, oogheelkundig onderzoek, klinische laboratoriumtests (inclusief serumchemie- en hematologiepanels, urineonderzoek en zwangerschapstests bij alle vrouwelijke proefpersonen), retinolchemie (plasma-retinol, plasma-RBP4), visuele functie vragenlijst, meting van intraoculaire druk (IOP), donkeradaptatietest, verwijde fundoscopie, contrastgevoeligheid, beoordeling van bijwerkingen (AE's) en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autosomaal recessieve ziekte van Stargardt (STGD1) is de meest voorkomende vorm van juveniele maculadegeneratie. Het is een zeldzame, erfelijke autosomaal recessieve ziekte die in het eerste of tweede decennium van het leven ernstige en onomkeerbare blindheid veroorzaakt. Er bestaat geen goedgekeurde behandeling voor deze aandoening en het blijft een on vervulde behoefte. Gedurende het begin van STGD1 ondergaat het retinale pigmentepitheel (RPE) ingrijpende structurele veranderingen die worden veroorzaakt door de overmatige ophoping van toxische vitamine-bijproducten (bisretinoïden) en celresten (lipofuscine) binnen het RPE. Deze veranderingen zijn een direct gevolg van de pathogene mutaties in het ABCA4-gen. Het ABCA4-gen codeert voor een retinaspecifieke ATP-afhankelijke transporter (bekend als ABCA4 of Rim-eiwit) die reactieve retinaldehyden uit het netvlies verwijdt voor recycling binnen het RPE.

Bij afwezigheid van een functioneel ABCA4-eiwit hopen retinaldehyden zich op in de buitenste segmenten van de fotoreceptor van het netvlies, waar ze membraan-beschadigende reactieve zuurstofcomponenten genereren en ook spontaan reageren met cellulaire lipiden. Deze geoxideerde membranen en lipide-retinale componenten worden via de normale dagelijkse fagocytische verwerking in het RPE gebracht, waar ze zich geleidelijk ophopen. De theorie is dat deze verbindingen een kritieke massa bereiken binnen de RPE-fagolysosomen en een disfunctie van de metabole activiteiten van de RPE veroorzaken, wat leidt tot versnelde biosynthese van bisretinoïde en accumulatie van lipofuscine, wat het vermogen van de RPE om metabole en trofische ondersteuning aan het netvlies te bieden ernstig aantast.

Een optimaal interventiepunt bij STGD1 is voordat de accumulatie van cytotoxische bisretinoïden en lipofuscine heeft geleid tot significante structurele schade aan de fotoreceptoren en het RPE. Aangezien bisretinoïden producten zijn van retinol derivaten, hangt de snelheid van de vorming van bisretinoïden af van de beschikbaarheid van retinol in het netvlies en de opname van serum-retinol uit de bloedbaan naar het RPE. Serum-retinol wordt in de bloedbaan vastgehouden en aan het RPE geleverd als een ternair complex bestaande uit retinol-bindend eiwit 4 (RBP4) en het grote aanvullende eiwit, transthyretine (TTR). De binding van TTR aan het RBP4-retinol complex is nodig om een hoog steady-state niveau van retinol in de bloedsomloop te behouden. Als TTR niet bindt aan het RBP4-retinol complex, zou RBP4-retinol uit de lever vrijkomen, maar door zijn geringe omvang snel via glomerulaire filtratie in de nier worden uitgescheiden. Omdat het oog een unieke voorkeur heeft voor opname van retinol gebonden aan RBP4, leidt vermindering van RBP4-retinol in de bloedsomloop tot een verminderde instroom van retinol naar het RPE en de

remming van de vorming van bisretinoïden, wat gunstig kan zijn voor de behandeling van STGD1.

Tinlarebant (voorheen bekend als LBS-008 of BPN-14967) is een RBP4-antagonist die is ontwikkeld als behandeling om de progressie van STGD1 te vertragen of te stoppen. Het vermogen van Tinlarebant om RBP4 te binden en de circulerende niveaus van RBP4-retinol op een dosisafhankelijke manier te verlagen is aangetoond bij muizen en niet-menselijke primaten. In STGD1-diermodellen was de vermindering van RBP4-retinol door Tinlarebant effectief om een statistisch significante vermindering van de vorming van bisretinoïden en accumulatie van lipofuscine te bewerkstelligen en ook om degeneratie van de fotoreceptor te voorkomen. De veiligheid en verdraagbaarheid van Tinlarebant zijn vastgesteld in klinische fase 1-onderzoeken.

Ziekteprogressie in STGD1 wordt beoordeeld door de groei van atrofische laesies in het netvlies en het RPE te meten, zoals aangetoond in het ProgStar-onderzoek. De aanbevolen beeldvormingsmodaliteiten voor het evalueren van de groeisnelheid van laesies zijn fundus autofluorescentie (FAF)-fotografie en spectraal-domein optische coherentie tomografie (SD OCT)-beeldvorming. Andere functionele tests, zoals microperimetrie (optioneel) en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) met behulp van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-test, zijn ook belangrijke beoordelingen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513483-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de werkzaamheid van Tinlarebant bij het vertragen van de groeisnelheid van atrofische laesie(s) bij adolescentie proefpersonen met STGD1

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase-3 gerandomiseerd, dubbel gemaskeerd, parallelgroep onderzoek in meerdere centra om de werkzaamheid en veiligheid van Tinlarebant 5 mg bij de behandeling van adolescentie proefpersonen met STGD1 te evalueren.

Er nemen ongeveer 60 proefpersonen met STGD1 deel aan dit onderzoek in meerdere centra in Australië, Azië, Europa en Noord-Amerika. De proefpersonen krijgen na toelating tot het onderzoek een screeningsnummer toegewezen. Na screening worden in aanmerking komende proefpersonen willekeurig toegewezen om op dag 1 (maand 1) met de behandeling te beginnen in een verhouding van 2:1 om het onderzoeksmiddel te ontvangen (ofwel Tinlarebant 5 mg of een overeenkomende placebo). Er wordt interactieve responstechnologie gebruikt om het randomisatieschema toe te passen. Dit onderzoek heeft een screeningsperiode van maximaal 28 dagen, een behandelingsperiode van maximaal 24 maanden en een opvolgingsperiode van 28 dagen (3 maanden, alleen voor centra in Frankrijk en Duitsland). De totale duur van de deelname aan het onderzoek is dus ongeveer 26 maanden (28 maanden voor centra in Frankrijk en Duitsland).

De screeningsbeoordelingen vinden plaats binnen 28 dagen vóór het eerste onderzoeksbezoek (B1) om de geschiktheid voor deelname aan het onderzoek en/of baseline metingen te bevestigen.

Nadat de behandeling op dag 1 is begonnen, moeten de proefpersonen de eerste 4 maanden eenmaal per maand terugkeren naar het onderzoekscentrum en vervolgens elke 3 maanden volgens het beoordelingsschema voor in totaal 13 onderzoeksbezoeken (inclusief het screeningsbezoek). De proefpersonen vervolgen gedurende 24 maanden de behandeling met het eenmaal daags innemen van het onderzoeksmiddel en worden opgevolgd met oog op veiligheid, werkzaamheid en PD-beoordelingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen gedurende 24 maanden worden behandeld met Tinalarebant of placebo. Het onderzoeksgeneesmiddel is een tablet die elke dag oraal moet worden ingenomen. Voor dit onderzoek hebben we 2 groepen: • Groep 1. De mensen in deze groep krijgen Tinalarebant. • Groep 2. De mensen in deze groep krijgen een placebo. Door loting wordt bepaald welke behandeling wordt gegeven. De kans op Tinalarebant is 66% en de kans op een placebo is 33% (2 is op 1 kans).

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen van Tinalarabant komen vaak voor:

- Vertraagde aanpassing aan het donker (vertraging van het herstel van lichtgevoeligheid door fotoreceptoren)
- Xanthopsia (deficiëntie van kleurenzien)
- Nachtzichtstoornis

Ongemak dat patiënten kunnen ervaren van de tests tijdens het onderzoek:

- Bloedafname: Opname van bloed kan blauwe plekken veroorzaken op de plaats waar de naald in de huid gaat. Flauwvallen en in zeldzame gevallen infectie kan voorkomen.
- Bloeddruk: De bloeddrukmanchet die wordt gebruikt om de bloeddruk te meten, kan ongemak of blauwe plekken aan de bovenarm veroorzaken.
- Echografie van het hart (ECG): Bij het ECG worden pleisters op de huid geplakt. De huid kan een beetje rood of geïrriteerd raken als er een reactie op de gebruikte lijm optreedt.
- Ooggerelateerde beoordelingen en pupilvergroting: tijdens dit onderzoek zullen verschillende soorten oogonderzoeken plaatsvinden. Het onderwerp kan tijdelijk ongemak voelen tijdens de oogonderzoeken vanwege de felle lichten. Wanneer de onderzoeker de binnenkant van het oog onderzoekt, is het soms nodig om lichte druk op het oog uit te oefenen. Dit veroorzaakt licht tot matig ongemak dat snel verdwijnt. Het onderwerp kan oogzwellen ervaren door de lichte druk op het oog van deze onderzoeken. Voor sommige onderzoeken kunnen oogdruppels worden gebruikt om de pupillen van de ogen te verwiden. De deelnemer kan bijwerkingen en ongemakken voelen, waaronder steken, gevoeligheid

voor licht en wazig zien. Deze effecten van pupilverwijding kunnen 4 tot 6 uur aanhouden, afhankelijk van de sterkte van de gebruikte druppel.

- Tonometrie: een tonometrietest meet de druk in het oog, die intraoculaire druk (IOP) wordt genoemd. Er kunnen oogdruppels worden gebruikt om het oogoppervlak te verdoven en de ogen zullen gedurende 10 tot 30 minuten verdoofd zijn.

Contactpersonen

Publiek

Belite Bio, Inc.

5820 Oberlin Drive Suite 101
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Belite Bio, Inc.

5820 Oberlin Drive Suite 101
San Diego CA 92121
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. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 12 tot en met 20 jaar oud.
2. Proefpersoon moet klinisch gediagnosticeerd STGD1 hebben met minstens 1 geïdentificeerde mutatie in het ABCA4-gen.
3. Het vermogen om de fundus van het onderzoeksoog bij inschrijving adequaat te onderzoeken.
 - a. Het te onderzoeken oog is het oog dat aan alle inclusie- en exclusiecriteria voldoet.
 - b. Als beide ogen aan alle inclusie- en exclusiecriteria voldoen, wordt het oog met de kleinere laesie geselecteerd als het onderzoeksoog.
 - c. Als beide ogen aan alle inclusie- en exclusiecriteria voldoen en laesies van gelijke grootte hebben, wordt het oog met de betere BCVA geselecteerd als het onderzoeksoog.
 - d. Als beide ogen aan alle inclusie- en exclusiecriteria voldoen, laesies van gelijke grootte hebben en gelijke BCVA hebben, wordt standaard het rechteroog gekozen.
4. De proefpersoon moet een gedefinieerde totale atrofische laesie-grootte hebben binnen 3 schijfgebieden (7,62 mm²) zoals in beeld gebracht door FAF (DDAF) in het onderzoeksoog en bevestigd door het centrale leescentrum. De laesie, of minstens 1 focale laesie als er meerdere laesies zijn (multifocale atrofische laesies), moet zich in het maculaire gebied bevinden en groter zijn dan 0,02 schijfgebieden (0,05 mm²).
5. De proefpersonen moeten een BCVA hebben van 20/200 of beter voor het onderzoeksoog op basis van de ETDRS-letterscore. Voor het andere oog is geen minimale VA vereist.
6. De proefpersoon en hun ouder(s) of wettelijke voogd zijn bereid hun toestemming te geven op een door de Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC)/Human Research Ethics Committee (HREC) goedgekeurd formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) alvorens deel te nemen aan onderzoeksgelateerde procedures.
7. De proefpersoon stemt ermee in te voldoen aan alle protocolvereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke andere oogaandoening dan STGD1 bij screening die, naar de mening van de onderzoeker, de beoordeling van een behandelingseffect zou bemoeilijken.
2. Voorgeschiedenis van oculaire chirurgie in het onderzoeksoog in de afgelopen 3 maanden.
3. Gebruik van onderzoeksmiddelen in de afgelopen 3 maanden of binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, als deze periode korter is.
4. Voorafgaande gentherapie.

5. Vitamine A-tekort zoals gedefinieerd op basis van plasmawaarden lager dan 20 µg/dL (=0,7 µmol/L).
6. Gebruik van geneesmiddelen zoals isotretinoïne (13-cis-retinoïnezuur) of andere retinol modulators of -derivaten die het effect van het onderzoeksmiddel kunnen beïnvloeden in de laatste 2 weken of binnen de washoutperiode van het geneesmiddel, afhankelijk van welke periode het langst is, voordat met de toediening van de onderzoeksbehandeling wordt begonnen.
7. Niet bereid om te stoppen met het gebruik van vitamine A of bètacaroteensupplementen.
8. Gebruik van bekende geneesmiddelen of supplementen die matige of sterke remmers/inductoren zijn van cytochroom P450 (CYP)-enzymen (bijv. rifampicine, barbituraten, fenothiazinen, cimetidine, carbamazepine, sint-janskruid) binnen 30 dagen na toediening of consumptie van het onderzoeksmiddel van voedingsmiddelen die matige of sterke remmers/inductoren zijn van CYP-enzymen (bijv. grapefruit, granaatappel, stervrucht, bittere sinaasappel [Sevilla-sinaasappel]) binnen 48 uur na toediening van het onderzoeksmiddel en die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de validiteit van de onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden.
9. De aanwezigheid van een of meer levensbedreigende ziekten, inclusief de huidige behandeling van maligniteiten.
10. Alaninetransaminase/aspartaataminotransferase $>2,5 \times$ de bovengrens van normaal bij screening.
11. Nierinsufficiëntie, zoals gedefinieerd door een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (Bedside Schwartz) <30 ml/min/1,73 m² bij screening.
12. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen aanvaardbare anticonceptiemethode (of onthouding) willen of kunnen gebruiken. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten vóór randomisatie een negatieve zwangerschapstest ondergaan (bijlage 13.5).
13. Mannelijke proefpersonen die er niet mee instemmen dat vrouwelijke echtgenoten/partners adequate anticonceptie gebruiken (bijv. condooms) of niet vruchtbaar zijn (d.w.z. chirurgisch steriel) (bijlage 13.5).
14. Niet bereid of in staat om ondertekende geïnformeerde toestemming/instemming te geven.
15. De proefpersoon is naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt voor deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-07-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tinlarebant
Generieke naam:	Tinlarebant

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

10 - Multicenter, gerandomiseerd, dubbel gemaskeerd, placebogecontroleerd fase 3-onde ... 24-05-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-513483-26-00
EudraCT	EUCTR2021-003253-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05244304
CCMO	NL83045.091.22