

Een open-label, fase 2-dosisescalatie- en -dosisexpansieonderzoek naar KER-047 voor de behandeling van IRIDA

Gepubliceerd: 20-04-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstellingen: • Het evalueren van de veiligheid en de verdraagbaarheid van oplopende doses KER 047 bij deelnemers met ijzerrefractaire ijzerdeficiëntieanemie (IRIDA) Secundaire doelstellingen: • Het evalueren van de farmacodynamische (PD)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54150

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IRIDA onderzoek van KER-047

Aandoening

- Overige aandoening
- Rode-bloedcelaandoeningen
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Ijzer-refractaire ijzer deficiëntie anemie, IRIDA-syndroom

Aandoening

iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Keros Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Keros Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedarmoede, Dosisescalatie, IRIDA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten:

- Veiligheid en verdraagbaarheid zoals bepaald door de incidentie van tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (TEAE's), dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's), aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen (AE's) en stopzettingen vanwege bijwerkingen; en verandering ten opzichte van baseline in klinische laboratoriumwaarden, vitale functies en elektrocardiogram (ECG)

Farmacodynamische eindpunten:

De volgende laboratoriumwaarden worden beoordeeld als verandering ten opzichte van de baseline na 28 dagen behandeling in deel 1 en na 28 of 56 dagen behandeling in deel 2:

- Hepcidineconcentratie in het plasma
- Serumijzer
- Ferritine
- Totale ijzerbindingscapaciteit (TIBC)
- Transferrinesaturatie (TSAT)

- Reticulocyt-hemoglobinegehalte (RET-He/CHr)
- Oplosbare transferrinereceptor- (sTfR) en sTfR/log-ferritine-index
- TSAT/hepcidine; ferritine/hepcidine

Farmacokinetische eindpunten:

De volgende parameters voor KER-047 en eventuele metabolieten van belang worden in deel 1 beoordeeld op dagen 8, 15, 22 en 29 in deel 2 op dagen 8, 15, 22 en 29 bij een behandeling van 28 dagen of op dag 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 en 57 bij een behandeling van 56 dagen:

- Gemiddelde dalconcentratie in het plasma (C_{trough})
- ophoping in het plasma (R_{ac})

Secundaire uitkomstmaten

Verkennde eindpunten:

- Deel van deelnemers met een respons, gedefinieerd als een hemoglobinstijging $\geq 1,5$ g/dl (0,9 mmol/l) ten opzichte van de baseline na 28 dagen behandeling in deel 1 en na 28 of 56 dagen behandeling in deel 2
- Deel van deelnemers met een respons, gedefinieerd als een hemoglobinstijging $\geq 1,0$ g/dl (0,6 mmol/l) ten opzichte van de baseline na 28 dagen behandeling in deel 1 en na 28 of 56 dagen behandeling in deel 2.
- Verandering ten opzichte van baseline in hemoglobine na 28 dagen behandeling in deel 1 en 28 of 56 dagen behandeling in deel 2

- Verandering ten opzichte van de baseline in de rode-bloedcelindexen ('mean corpuscular volume' ofwel gemiddeld volume per erythrocyt [MCV], 'mean corpuscular hemoglobin' ofwel gemiddelde hoeveelheid hemoglobine per erythrocyt [MCH], 'mean corpuscular hemoglobin concentration' ofwel gemiddelde hemoglobineconcentratie per erythrocyt [MCHC]) en het aantal reticulocyten na 28 dagen behandeling in deel 1 en na 28 of 56 dagen behandeling in deel 2.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, gemeten aan de hand van de vragenlijst SF-36, na 28 dagen behandeling in deel 1 en na 28 of 56 dagen behandeling in deel 2.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ijzer is nodig om hemoglobine te synthetiseren voor het rijpen van rode bloedcellen (RBC's). Het meeste ijzer is gerecycled door hepatische en miltmacrofagen na fagocytose van ouder wordende rode bloedcellen, terwijl een kleine hoeveelheid dagelijks wordt geabsorbeerd door duodenale enterocyten. Hepcidin is het ijzerregulerende eiwit hormoon geproduceerd door hepatocyten, dat het serumijzer negatief reguleert door internalisatie en afbraak van het enige bekende eiwit dat ijzer exporteert te induceren, ferroportine. Lever sinusoidale endotheelcellen detecteren met ijzer beladen transferrine- en ferritinespiegels in serum en reguleren hepcidineproductie via de botmorfogenetische proteïne (BMP) -route, vooral BMP2 en BMP6. Verhoogde hepcidine resulteert in verminderde ijzerabsorptie door de twaalfvingerige darm en verminderd vrijkomen van ijzer uit de lever en ijzerrecycling-macrofagen

Anemieën kunnen worden geclassificeerd op basis van de aanwezigheid van hoge of lage hepcidine. Ijzertekort en ijzerstapelende anemieën hebben een laag hepcidinegehalte. Daarentegen Ijzer-refractaire ijzer deficiënte anemie (IRIDA), hepcidine-producerende adenoom-geassocieerde anemie en anemie door ontsteking (ook bekend als anemie

bij chronische ziekte) worden gekenmerkt door hoge hepcidinespiegels.

Aandoeningen

met bloedarmoede en ijzerstapeling secundair aan chronische transfusies, zoals β -thalassemie major worden ook in verband gebracht met verhoogde hepcidine.

IRIDA is een zeldzame, erfelijke vorm van bloedarmoede door ijzertekort die het gevolg is van functieverlies mutaties in het TMPRSS6-gen, 2 dat codeert voor matriptase-2 (MT-2), een transmembraan serineprotease dat hemojuveline afsplitst van hepatocyten, wat resulteert in remming van hepcidine.

Verminderde activiteit van MT-2 resulteert in verhoogde

activinereceptor-achtige kinase 2 (ALK2) -signalering en hoge

hepcidineconcentraties.³ Patiënten met IRIDA worden meestal gediagnosticeerd in

de kinderjaren, presenteren zich met milde tot matige bloedarmoede. Aangezien

de meeste kinderen met IRIDA een normale groei en ontwikkeling vertonen, wordt

de bloedarmoede gewoonlijk ontdekt tijdens routineonderzoek. Teken en

symptomen geassocieerd met ijzertekort, zoals koilonychia of haaruitval, en

bloedarmoede, zoals vermoeidheid, zwakte en kortademigheid zijn zeldzaam.

Hematologisch onderzoek toont een

reticulocytopenische, hypochrome, microcytische anemie, met een onevenredig lage gemiddelde

corpusculair volume (MCV) met betrekking tot de mate van anemie.

Ijzerbiomarkers laten lage transferrineverzadiging en laag serumijzer zien dat

slechts gedeeltelijk reageert op oraal en parenteraal ijzer, vanwege slechte

absorptie en gebrekkig gebruik

Momenteel zijn er geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van IRIDA,

en degene die worden gebruikt, zijn niet zonder bijwerkingen. Hoge dosis oraal

ijzer is moeilijk te verdragen vanwege gastro-intestinale (GI) Effecten. Voor

intraveneus (IV) ijzer gelden beperkende en tijdrovende toedieningsvereisten

wat resulteert in onderbenutting. Bloedtransfusie kan als laatste redmiddel

worden gebruikt bij

ernstige symptomatische anemie, maar dient in het algemeen te worden vermeden

vanwege transfusierisico's.

Daarom is er een on vervulde behoefte aan effectievere, veiligere en

gemakkelijkere behandelingen IRIDA.

Studies uitgevoerd in een TMPRSS6 siRNA knockdown-muismodel van IRIDA

aangetoond

dat behandeling met KER-047 resulteerde in verminderde hepcidine, verhoogd

serumijzer en verbeterde

Bloedarmoede. Aldus heeft KER-047, via geremde hepcidine-expressie en verhoogde

ijzermobilisatie, het potentieel dat bij patiënten met anemie die verband

houden met hoge hepcidine, zoals IRIDA baat heeft.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Het evalueren van de veiligheid en de verdraagbaarheid van oplopende doses KER 047 bij deelnemers met ijzerrefractaire ijzerdeficiëntieanemie (IRIDA)

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de farmacodynamische (PD) effecten van KER 047 op het ijzermetabolisme bij deelnemers met IRIDA
- Het evalueren van de KER 047-ophoping in het plasma tijdens de behandelingsperiode

Verkennde doelstellingen:

- Het evalueren van het effect van KER 047 op anemie bij deelnemers met IRIDA
- Het evalueren van het effect van KER 047 op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, gemeten aan de hand van een korte vragenlijst met 36 vragen (SF 36)

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Dit is een fase 2, tweedelige, open-label, intra-participant dosisescalatie- en dosisuitbreidingsstudie om de effecten van KER-047 te evalueren bij deelnemers met IRIDA. Deelnemers kunnen zich inschrijven in delen 1 en/of 2. Deel 1 (dosisescalatie) is gepland in 3 oplopende dosisniveaus. Een optioneel extra dosis kan worden toegevoegd op aanbeveling van de Safety Review Committee (SRC); zie Dosisescalatiebeschrijving, hieronder. Deel 2 (dosisuitbreiding) is gepland als een uitbreidingsniveau met een geselecteerd dosisniveau op basis van beoordeling van de gegevens uit deel 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

KER-047 is een poeder voor orale suspensie en wordt in water gesuspenseerd om een >>gebruikssuspensie voor orale dosering te produceren.

Inschatting van belasting en risico

De last en het risico bestaan voornamelijk uit extra tijdsbesteding in vergelijking met de standaardbehandeling, het gebruik van KER-047 en de risico's van medische evaluatie, inclusief venapuncties.

Potentiële risico's:

- Verhoogd fractuurrisico. Verhoogd risico op gewrichtsontsteking.
- Buikongemakken, gewichtsverlies, obstipatie, gastro-enteritis, misselijkheid en braken, maagzweren
- Erosie van het hoornvlies, oogpijn
- Acut nierletsel, proteïnurie, hematurie
- Macro- en microvasculitis
- Verhoging van leverenzymen
- Lymfopenie, neutropenie

Zie pagina 25 van het protocol, tabel 2, voor voorgestelde beperking en

bewaking van deze risico's

Contactpersonen

Publiek

Keros Therapeutics, Inc.

1050 Waltham Street Suite 302
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Keros Therapeutics, Inc.

1050 Waltham Street Suite 302
Lexington MA 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Man of vrouw van ≥ 18 jaar bij het ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde toestemming.
2. Bevestigde diagnose van IRIDA op basis van het volgende:
 - Gedocumenteerde homozygote of samengestelde heterozygote

TMPRSS6-genvariant(en) van klasse 3 of hoger (variant van onbekende significantie (VUS), waarschijnlijk pathogeen, pathogeen) volgens de Association for Clinical Genomic Science (ACGS).

3. Serum-TSAT < 15% bij de keuring.

4. Voor deelnemers die oraal toegediende ijzersupplementen gebruiken, moet de gebruikte dosis $\geq$ 4 weken voorafgaand aan dag 1 stabiel zijn, met een maximale dosis van 60 mg oraal toegediend elementair ijzer per dag. Intraveneus (IV) toegediend ijzer is niet toegestaan tijdens het onderzoek.

5. Vermogen om te begrijpen wat het doel en de risico's van het onderzoek zijn en om het formulier voor geïnformeerde toestemming en de goedkeuring voor het gebruik van beschermde gezondheidsinformatie in overeenstemming met de nationale en lokale privacyregelgeving te ondertekenen en te dateren.

6. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en seksueel actieve mannen moeten instemmen met het gebruik van de effectieve anticonceptiemethoden die in het protocol worden beschreven.

7. De deelnemer is, volgens de onderzoeker, in staat en bereid om te voldoen aan de protocoleisen (bijv. alle onderzoeksprocedures ondergaan, terugkeren voor vervolgspraken).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische voorgeschiedenis

1. Body mass index >35 kg/m²

2. Actieve infectie waarvoor het gebruik van parenteraal toegediende antibiotica in de 28 dagen voorafgaand aan dag 1 of oraal toegediende antibiotica in de 14 dagen voorafgaand aan dag 1 noodzakelijk is. Infectie die gepaard gaat met > 5 dagen koorts ($> 38,5$ °C) in de 28 dagen voorafgaand aan dag 1.

3. Aanwezigheid van onbeheerste hartziekte of hartfalen van klasse 3 of 4 volgens de New York Heart Association.(NYHA)

4. Geschiedenis of aanwezigheid bij screening van een oncontroleerbare chronische ziekte

5. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik, zoals gedefinieerd door de onderzoeker, in de afgelopen 2 jaar.

6. Voorgeschiedenis van beroerte, arteriële embolie of aanhoudende diepveneuze trombose in de 6 maanden voorafgaand aan dag 1.

7. Ingrijpende chirurgische ingreep in de 28 dagen voorafgaand aan dag 1.

Deelnemers die meer dan 28 dagen voorafgaand aan dag 1 een chirurgische ingreep hebben ondergaan, moeten, volgens de onderzoeker, voldoende zijn hersteld voor deelname aan het onderzoek.

8. Bekende besmetting met het humaan immunodeficiëntievirus, actieve infectieuze hepatitis B-besmetting of actieve infectieuze hepatitis C-besmetting.

9. Maligniteit die niet in remissie is en/of waarvoor systemische therapie,

waaronder radiotherapie, chemotherapie, hormoontherapie en chirurgische ingreep, noodzakelijk is geweest in het jaar voorafgaand aan dag 1.

10. Voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan of hematologische transplantatie.

11. Een breuk hebben gehad binnen 4 weken na D1.

12. Voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op of overgevoeligheid voor recombinante eiwitten of hulpstoffen in het experimentele geneesmiddel.

Behandelingsgeschiedenis

13. Behandeling met IV toegediend ijzer in de 28 dagen voorafgaand aan de insluiting in het onderzoek.

14. Huidige behandeling met protonpompremmers (PPI's). Deelnemers die PPI's gebruiken en het gebruik minimaal 7 dagen voorafgaand aan dag 1 staken, mogen worden ingesloten.

15. Huidig gebruik van volgens het protocol niet-toegestane geneesmiddelen.

16. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, een experimenteel hulpmiddel of een goedgekeurde therapie voor experimenteel gebruik in de ≤ 28 dagen voorafgaand aan dag 1 of, als de halfwaardetijd van het eerder gebruikte product bekend is, binnen 5 keer de halfwaardetijd voorafgaand aan dag 1 (de langste periode geldt).

Laboratoriumuitsluitingen

17. Hemoglobinegehalte $\geq 13,8$ g/dl (8,56 mmol/l) (mannen) of $\geq 12,1$ g/dl (7,51 mmol/l) (vrouwen)

18. Serumferritine < 50 of > 500 $\mu\text{g/l}$

19. Absolute lymfocytentelling $< 1,00 \times 10^9/\text{l}$

20. Absolute neutrofielentelling $< 1,50 \times 10^9/\text{l}$

21. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van de vergelijking voor creatinine van de Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration < 45 ml/min/1,73 m²

22. Alanine-transaminase of aspartaattransaminase $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN)

Diversen

23. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

24. Een andere aandoening die hierboven niet specifiek is vermeld en waardoor de deelnemer, volgens de onderzoeker of de opdrachtgever, niet kan deelnemen aan het onderzoek.

25. Deelnemers die medewerkers van de onderzoekslocatie zijn die direct betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek en hun naaste familieleden, medewerkers van de locatie die anderszins onder toezicht staan **van de onderzoeker, of deelnemers die Keros- of CRO-medewerkers zijn die direct betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek. Directe familie wordt gedefinieerd als een echtgenoot, ouder, kind of broer of zus, zowel biologisch als wettelijk geadopteerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KER-047
Generieke naam:	KER-047

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
Ander register	2021-000348-22
EudraCT	EUCTR2021-000348-22-NL
CCMO	NL77168.091.21

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 22-11-2023

Totaal aantal deelnemers: 1

Datum eerste publicatie onderzoek

25-10-2023