

Een open-label vervolgonderzoek naar ISIS 721744 bij patiënten met erfelijk angio-oedeem

Gepubliceerd: 14-04-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517249-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Beoordelen van de veiligheid van verlengde dosering en alternatieve dosering en/of doseringsfrequentie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54255

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 721744-CS3

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

erfelijk angio-oedeem, Hereditair 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

Primair eindpunt:

- Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Het tijdsgenormaliseerde aantal HAE-aanvallen (per maand) door behandeling
- Plasma PKK-niveaus, plasma-proenzymactivatie en CHK-niveaus
- Gebruik van *on demand*-geneesmiddelen
- Score op AE-QoL-vragenlijst

Eindpunten voor de veiligheid:

- Laboratoriumbeoordelingen
- Elektrocardiogrammen (ECG's)
- Gebruik van gelijktijdige medicatie
- Vitale functies

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

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517249-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Beoordelen van de veiligheid van verlengde dosering en alternatieve dosering en/of doseringsfrequentie met ISIS 721744 bij patiënten met HAE

Secundaire doelstelling:

Beoordelen van de werkzaamheid van verlengde dosering en alternatieve dosering en/of doseringsfrequentie met ISIS 721744 bij patiënten met HAE

Aanvullende/Verkennde doelstellingen:

Beoordelen van de effecten van ISIS 721744 op plasma prekallikreïneniveaus (PKK), plasma-pro-enzymactivering en gesplitste hoogmoleculaire kininegeniveaus (CHK).

Beoordelen van de effecten van ISIS 721744 op de eindpunten van klinische en angio-oedeemkwaliteit van leven (AE-QoL).

Beoordelen van de PK-blootstelling in de loop van de tijd.

Sub-studie:

Beoordelen van het effect van chronische toediening van ISIS 721744 op bloedplaatjes functie.

Onderzoeksopzet

Multi-center / (in) meerdere centra open-label vervolgonderzoek met ISIS 721744. Behandeldosisperiode 1 (Vaste toedieningsperiode): Alle patiënten krijgen elke 4 weken en gedurende ten minste 12 weken een subcutane (SC) injectie met ISIS 721744 (80 mg).

Behandeldosisperiode 2 (Flexibele toedieningsperiode): Als de patiënt tijdens de behandelperiode 2 gedurende ≥ 12 weken na de start van deelname aan dit OLE-onderzoek aanvalsvrij is, kan de onderzoeker starten met een overstap naar elke 8 weken 80 mg ISIS 721744. De overstap kan beginnen bij elk bezoek aan het onderzoekscentrum, beginnend bij week 17. Als bij een dosering van 80 mg elke 8 weken de symptomen van patiënten onvoldoende onder controle zijn, kan de dosering teruggaan naar 80 mg elke 4 weken. Voor patiënten die niet ≥ 12 weken aanvalsvrij zijn, kan de onderzoeker starten met overstappen op elke 4 weken 100 mg ISIS 721744. De overstap kan beginnen bij elk bezoek aan het onderzoekscentrum, beginnend bij week 17. Als patiënten verdraagbaarheids- of veiligheidsproblemen ontwikkelen, kan de dosis weer teruggebracht worden op elke 4 weken 80 mg.

Na voltooiing van de behandelperiode van 52 weken (Jaar 1), is er de mogelijkheid om deel te nemen aan een Behandeling Verlengings Periode (tot mogelijk 156 weken extra; Jaar 2, Jaar 3 en Jaar 4. Er is een follow-upperiode van 12 weken na Jaar 1, Jaar 2, Jaar 3 of Jaar 4.

Gedurende het onderzoek is het gebruik van acute geneesmiddelen (uit plasma bereid of recombinant C1-INH-concentraat, BK2-receptorantagonist of kallikreïneremmer) voor de behandeling van aanvallen van angio-oedeem toegestaan indien medisch geïndiceerd. Patiënten kunnen worden behandeld met *on demand*-therapie zoals bepaald door hun behandelend arts.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De totale onderzoeksduur is 64 weken, met 52 weken voor de behandelperiode en 12 weken voor de follow-up. Er is de mogelijkheid om deel te nemen aan de Behandeling Verlengings Periode (tot 156 weken extra). De follow-up periode van 12 weken worden uitgevoerd nadat de patiënt de behandeling heeft afgerond. Alle patiënten krijgen elke 4 weken en gedurende ten minste 12 weken een behandeling met ISIS 721744 (80 mg). Na afronding van de behandelperiode 1 en het doorgaan in de Behandeling Verlenging Periode kunnen de patiënt en de onderzoeker (in overleg met de medisch toezichthouder van de opdrachtgever) beslissen welke optie wordt gekozen: Optie 1: Patiënten gaan door met elke 4 weken 80 mg ISIS 721744 Optie 2: Voor patiënten die gedurende ≥ 12 weken na de start van deelname aan dit OLE-onderzoek aanvalsvrij zijn, kan de onderzoeker starten met een overstap naar elke 8 weken 80 mg. De overstap kan beginnen bij elk bezoek aan het onderzoekscentrum, beginnend bij week 17. Als bij een dosering van 80 mg elke 8 weken de symptomen van

patiënten onvoldoende onder controle zijn, kan de dosering teruggaan naar 80 mg elke 4 weken. Optie 3: Voor patiënten die niet ≥ 12 weken na de start van deelname aan dit OLE-onderzoek aanvalsvrij zijn, kan de onderzoeker starten met overstappen op elke 4 weken 100 mg ISIS 721744. De overstap kan beginnen bij elk bezoek aan het onderzoekscentrum, beginnend bij week 17. Als patiënten verdraagbaarheids- of veiligheidsproblemen ontwikkelen, kan de dosis weer teruggebracht worden op elke 4 weken 80 mg.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Tijdens het onderzoek worden patiënten gevraagd om 16 keer naar het onderzoekscentrum te komen.

Alle patiënten krijgen elke 4 weken en gedurende ten minste 12 weken 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. Aan het eind van deze periode zijn er drie opties:

Optie 1: Patiënten gaan door met elke 4 weken 80 mg ISIS 721744

Optie 2: Overstap naar elke 8 weken 80 mg. De overstap kan beginnen bij elk bezoek aan het onderzoekscentrum, beginnend bij week 17. Als bij een dosering van 80 mg elke 8 weken de symptomen van patiënten onvoldoende onder controle zijn, kan de dosering teruggaan naar 80 mg elke 4 weken.

Optie 3: Overstappen op elke 4 weken 100 mg ISIS 721744. De overstap kan beginnen bij elk bezoek aan het onderzoekscentrum, beginnend bij week 17. Als patiënten verdraagbaarheids- of veiligheidsproblemen ontwikkelen, kan de dosis weer teruggebracht worden op elke 4 weken 80 mg.

Gedurende de hoofdstudie (jaar 1) en verlengingsperiode (jaar 2, jaar 3 en jaar 4) zullen er vragen worden gesteld over uw 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

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Moet schriftelijk geïnformeerde toestemming geven voor deelname aan het onderzoek (ondertekend en gedateerd) en alle andere toestemmingen die wettelijk verplicht zijn
2. Moet ISIS 721744-CS2 (index-studie) tot en met week 17 bevredigend hebben voltooid met een aanvaardbaar veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel, naar het oordeel van de opdrachtgever en onderzoeker
3. In staat en bereid zijn om deel te nemen aan een onderzoek van 64 weken
4. Voldoen aan 1 van de volgende voorwaarden:
 - a. Vrouwen: Niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven; chirurgisch gesteriliseerd (bijv. tubaligatie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie), postmenopauzaal (gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorroe bij vrouwen > 55 jaar oud of, bij vrouwen <= 55 jaar, 12 maanden

spontane amenorroe zonder andere medische oorzaak en een gehalte van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik van het betreffende laboratorium), onthouding beoefenen*, of, als de patiënt seksuele relaties heeft waarbij een kind kan worden verwekt, moet de patiënt een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot 24 weken na de laatst toegediende dosis van ISIS 721744

b. Mannen: Chirurgisch gesteriliseerd zijn, onthouding beoefenen* of indien de patiënt seksuele relaties heeft met een vrouw die een kind kan krijgen, moet hij een aanvaardbare anticonceptiemethode (zie rubriek 6.3.1) gebruiken vanaf de ondertekening van het toestemmingsformulier tot 24 weken na de laatst toegediende dosis van ISIS 721744

* Onthouding is alleen aanvaardbaar als volledige onthouding, d.w.z. indien in overeenstemming met de gewenste en gebruikelijke leefwijze van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of post-ovulatiemethoden), verklaring van onthouding voor de duur van het onderzoek en terugtrekken zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.

5. Patiënten moeten toegang hebben tot ≥ 1 acuut geneesmiddel en in staat zijn deze te gebruiken (bijv. uit plasma bereid of recombinant C1-INH-concentraat of een BK2-receptorantagonist) voor de behandeling van aanvallen van angio-oedeem.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een nieuwe aandoening hebben of verergering van een bestaande aandoening of een verwachte verandering in de medicatie of een andere reden die naar de mening van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maakt voor deelname, of zou kunnen verhinderen dat de patiënt verder deelneemt aan het onderzoek of het onderzoek voltooit.

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: 02-11-2020
Aantal proefpersonen: 7
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-01-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2024
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	CTIS2024-517249-15-00
EudraCT	EUCTR2020-000197-14-NL
CCMO	NL73400.000.20