

Een placebogecontroleerde, multidosis, fase 2-studie ter bepaling van de veiligheid, de verdraagbaarheid en het farmacodynamisch effect van ARO-AAT bij patiënten met alfa-1-antitrypsinedeficiëntie (AATD) [SEQUOIA]

Gepubliceerd: 20-06-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling: • het selecteren van één dosisniveau voor gebruik bij ontwikkeling in een latere fase van de studie op basis van een gecombineerde evaluatie van de veiligheid en de farmacodynamische effecten van ARO-AAT.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54898

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AROAAT2001

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

alpha-1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arrowhead Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alfa-1 antitrypsine deficiëntie, ARO-AAT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- procentuele verandering in serum Z-AAT in week 16 ten opzichte van de baseline.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- veiligheid van ARO-AAT versus placebo op basis van frequentie van bijwerkingen in week 16 en in de loop der tijd tot en met einde van studie (EOS).
- absolute en procentuele verandering ten opzichte van de baseline in totaal (niet oplosbaar + oplosbaar) Z-AAT-eiwit in de lever bij het biopsiebezoek na toediening.
- absolute en procentuele verandering ten opzichte van de baseline in oplosbaar Z-AAT-eiwit bij het biopsiebezoek na toediening.
- absolute en procentuele verandering ten opzichte van de baseline in niet oplosbaar Z-AAT-eiwit bij het biopsiebezoek na toediening.
- absolute en procentuele verandering ten opzichte van de baseline in leverfunctiewaarden, waaronder ALT, AST, alkalinefosfatase, GGT, totaal

bilirubine, direct bilirubine en INR in week 16 en in de loop der tijd tot en met EOS.

- absolute en procentuele verandering in serum-AAT in de loop der tijd tot en met EOS.
- veranderingen in farmacokinetische metingen van ARO-AAT in de loop der tijd, op in het schema van beoordelingen aangegeven tijdstippen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alpha-1 antitrypsinedeficiëntie is een autosomaal co-dominante genetische aandoening met een prevalentie variërend van 1 op 1500 tot 1 op 5000 dat vroege longziekte veroorzaakt bij volwassenen en leverziekte bij kinderen en volwassenen (Nelson et al, 2012). Alfa-1-antitrypsine (AAT) is een glycoproteïne-proteaseremmer van 52 kDa van de serpin-familie. De primaire functie van AAT is het remmen van neutrofiel elastase om overmatige door elastase geïnduceerde weefselbeschadiging te voorkomen. Normaal gesproken wordt AAT voornamelijk gesynthetiseerd in hepatocyten en meerdere grammen per dag worden direct in het serum uitgescheiden. In het longparenchym is AAT van cruciaal belang voor de bescherming van alveolaire interstitiële elastine tegen afbraak door neutrofiel elastase.

Een gebrek aan adequate niveaus van functionele AAT leidt tot schade van longelastine door neutrofiel elastase en de ontwikkeling van vroeg emfyseem. Het duurt over het algemeen tientallen jaren voordat de longziekte zich manifesteert en vereist meestal extra aantasting door milieufactoren, meestal het roken van sigaretten.

Lage plasma-AAT-niveaus die leiden tot longziekte bij personen die homozygoot zijn voor de Z-mutatie (PiZZ) worden niet veroorzaakt door een gebrek aan synthese (behalve bij nul / null-patiënten) maar door een verstoring van de verwerking en uitscheiding door hepatocyten. AAT wordt normaal uitgescheiden in monomere vorm, maar het mutante AAT-eiwit (Z-AAT) gesynthetiseerd door PiZZ-individueen bevat een enkele puntmutatie die resulteert in lage secretie, accumulatie en polymeervorming in hepatocyten leidend tot leverziekte.

Longziekte wordt vaak behandeld met AAT-substitutietherapie en minder dan 10.000 patiënten in de Verenigde Staten worden behandeld met "augmentatie"-therapie (Stoller et al., 2012). Augmentatietherapie doet niets om een ** leveraandoening en er is geen specifieke therapie beschikbaar voor AATD-geassocieerde leverziekte.

In de klinische praktijk is meer dan 90% van de AAT-deficiëntie het gevolg van het PiZZ-genotype (DeSerres et al, 2012). PiZZ-volwassen patiënten kunnen in eerste instantie klinische verschijnselen van longaandoeningen vertonen, zoals kortademigheid, hoest, chronische bronchitis, of ze kunnen eerst tekenen van een leveraandoening vertonen, zoals verhoogde transaminasen of bilirubine, hepatitis of cirrose (American Thoracic Society / European Respiratory Society). 2003). Kinderen presenteren zich doorgaans met klinische symptomen van leverziekte, waaronder asymptomatische chronische hepatitis, niet-geslaagde bloeding, slechte voeding of hepatomegalie en splenomegalie. De natuurlijke geschiedenis van de ziekte bij zowel kinderen als volwassen patiënten is echter variabel.

Clark et al. (2018) onderzochten 94 PiZZ-volwassenen met behulp van leverbiopsie en diverse andere niet-invasieve metingen van leverziekte (bijvoorbeeld transiënte elastografie, FIB-4). In dit cohort was de prevalentie van klinisch significante leverziekte ($\geq F2$) 35,1%. De aanwezigheid van opgehoopte Z-AAT-bolletjes, poortontsteking en hepatocellulaire degeneratie was geassocieerd met klinisch significante fibrose. Ook werden accumulatie van Z-AAT-bolletjes, poortontsteking en hepatocellulaire degeneratie waargenomen bij histologische evaluatie van de PiZ-muizenmodellever.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- het selecteren van één dosisniveau voor gebruik bij ontwikkeling in een latere fase van de studie op basis van een gecombineerde evaluatie van de veiligheid en de farmacodynamische effecten van ARO-AAT.

Onderzoeksopzet

Een multicentrische en placebogecontroleerde, fase 2-studie met meerdere dosissen zal worden uitgevoerd ter beoordeling van de veiligheid, doeltreffendheid en verdraagbaarheid van het studieproduct, ARO-AAT, subcutaan toegediend bij patiënten met AATD.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie zal drie dosisniveaus testen in vergelijking met placebo. Patiënten die een door de IRB/EC goedgekeurde geïnformeerde toestemming hebben ondertekend en hebben voldaan aan alle in het protocol aangegeven geschiktheidscriteria tijdens screening zullen worden toegewezen aan een van drie cohorten en worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 (actief:placebo) binnen elk cohort. De drie cohorten van de studie zijn de volgende:

- Cohort 1: 25 mg dosis ARO-AAT of placebo
- Cohort 2: 100 mg dosis ARO-AAT of placebo
- Cohort 3: 200 mg dosis ARO-AAT of placebo

Binnen elk cohort zullen vereisten voor biopsieën, dosisschema's en het schema van beoordelingen worden bepaald op basis van de fibroscore van de patiënt bij screening. Patiënten zonder bewijs van fibrose Voor

patiënten met een gedocumenteerd biopst zonder bewijs van fibrose binnen 1 jaar voorafgaand aan het screeningbezoek zullen op geen enkel moment tijdens de studie leverbiopsieën vereist zijn. Patiënten zonder fibrose bij screening zullen twee doses ARO-AAT of placebo ontvangen, op dag 1 en in week 4, volgens het schema van beoordelingen. Na de dosis in week 4 blijven deze patiënten in de studie, met regelmatige bezoeken tot week 64 volgens het schema van beoordelingen. Patiënten met bewijs van fibrose Patiënten met een pre-dosisbiopst met bewijs van fibrose (zonder definitieve cirrose) tijdens screening zullen een biopsie na de dosis ondergaan in week 48. Als een patiënt verder is dan week 48 op het moment van goedkeuring van protocol v4.0 door de IRB/EC, zal de biopsie na de dosis plaatsvinden in week 72 of 96. De studie zal eindigen als de laatste patiënt met fibrose het bezoek van week 48 bereikt. Patiënten met bewijs van fibrose bij screening zullen een dosis krijgen op dag 1, in week 4 en week 16 en vervolgens om de 12 weken, voor in totaal maximaal 15 doses.

Inschatting van belasting en risico

Zie ook E9 en E9a

De grootste belasting voor de deelnemers zijn de leverbiopsies. De effectiviteit van het studiegeneesmiddel kan echter niet worden aangetoond zonder deze leverbiopsies.

Er is ook een risico op afname van de longfunctie waardoor augmentatietherapie nodig kan zijn. De sponsor heeft daarom een aantal risicobeperkende maatregelen genomen zoals beschreven in de antwoordbrief van 14 augustus 2019 aan de CCMO.

Contactpersonen

Publiek

Arrowhead Pharmaceuticals Inc.

225 South Lake Ave., Suite 1050
Pasadena 91101
US

Wetenschappelijk

Arrowhead Pharmaceuticals Inc.

225 South Lake Ave., Suite 1050
Pasadena 91101
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. Mannelijke of niet-borstvoeding gevende vrouwelijke patiënten van 18-75 jaar oud op het moment van de screening met een voorgaande diagnose van PiZZ-genotype alfa-1-antitrypsinedeficiëntie. Een PiZZ-diagnose uit verifieerbare medische bronnen is toegestaan. Anders moeten patiënten PiZZ-bevestigende tests ondergaan bij de screening. PiMZ- of PiSZ-genotypes zijn niet toegestaan.
2. In staat en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te verstrekken voor het uitvoeren van eventuele studiespecifieke procedures.
3. Een leverbiopsie die een leverfibrosescore van minder dan F4 aangeeft op basis van de beoordeling door de plaatselijke patholoog.
 - a. Een patiënt zonder fibrose kan deelnemen op basis van een eerdere in het voorbije jaar uitgevoerde biopsie is aanvaardbaar indien een verifieerbaar medisch brondossier geen bewijs van fibrose aangeeft.
4. Een 12-afleidingen-ECG bij de screening die, in het oordeel van de onderzoeker, geen nieuwe acute afwijkingen vertoont (bv. nieuw voorval van boezemfibrilleren) die de veiligheid van de patiënt in de studie in het gedrang zou kunnen brengen. Stabiele ziekte (bv. stabiel boezemfibrilleren) is aanvaardbaar.
5. Niet-roker (gedefinieerd als het niet dagelijks roken van sigaretten voor minstens 12 maanden) met huidige niet-rokersstatus bevestigd door urinecotininecontrole bij de screening EN de eventuele voorgeschiedenis van roken vóór die 12 maanden moet <15 pakjesjaren bedragen. Patiënten mogen nicotinevervanging (pleister of kauwgom) gebruiken. Elektronische sigaretten (e-roken) zijn niet toegestaan. Een positief resultaat voor urinecotinine door nicotinevervanging is aanvaardbaar voor inschrijving volgens het oordeel van de onderzoeker.
6. Gebruik van uiterst doeltreffende anticonceptie tijdens de studie en

gedurende 3 maanden na de laatste dosis ARO-AAT. Mannen mogen gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling geen sperma doneren. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve zwangerschapstest in urine hebben bij de screening en op dag 1 vóór de dosering. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen, moeten postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als het ophouden van regelmatige menstruatie gedurende minstens 12 maanden zonder een andere medische oorzaak), bevestigd door follikelstimulerend hormoon (FSH) dat overeenkomt met postmenopauzale status volgens de referentiebereiken van laboratoriumwaarden.

- Het gebruik van tweemaal de normale anticonceptiemethoden door het gebruik van een condoom EN een andere vorm van ofwel de pil, prikpil of injecteerbare anticonceptie, spiraaltje, anticonceptiepleister bv. Ortho Evra), NuvaRing® OF chirurgische sterilisatie als enige anticonceptiemethode: d.w.z. tuballigatie, hysterectomie, bilaterale ovariëctomie, vasectomie of gelijkwaardige doeltreffende chirurgische anticonceptiemethode is aanvaardbaar.
- Volledige onthouding voor de duur van de studie en 12 weken na de dosis ARO-AAT is enkel aanvaardbaar indien dit in lijn is met de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (kalender-, symptothermale, post-ovulatiemethode), terugtrekking (coïtus interruptus), enkel zaaddodend middel, en lactatie-amenorroemethode worden niet beschouwd als *volledige* onthouding en zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
- * Alle laboratoriumtesten gebruikt als inclusiecriteria kunnen eenmaal worden herhaald en het resultaat van de herhaalde test kan worden gebruikt voor inclusiedoeleinden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. INR $\geq 1,2$ bij de screening (één herhaalttest toegestaan). Indien de patiënt, op basis van de mening van de onderzoeker en/of voorschrijvende arts, geschikt is om een periode geen anticoagulans te ontvangen, kan de patiënt dit stoppen voor een aangepaste uitwasperiode en indien aangewezen is een herhaalde INR binnen $<1,2$ aanvaardbaar. Vitamine K kan gebruikt worden voor omkering. Als INR niet geïndiceerd is (directe trombineremmers of Xa-remmers), kan enkel een aangepaste uitwasperiode aanvaardbaar zijn. (Opmerking: de plaatjesaggregatieremmers aspirine, clopidogrel of NSAID*s zijn aanvaardbaar, maar mogen 7 dagen vóór en 7 dagen na de leverbiopsie niet gebruikt worden.)
2. Aantal bloedplaatjes $<150 \times 10^9/l$ bij de screening (één herhaalttest toegestaan)
3. ALAT- en ASAT-waarden >250 E/l bij de screening (één herhaalttest toegestaan)
4. eGFR <60 ml/min/1,73m² bij de screening (één herhaalttest toegestaan)
5. FEV1 $<65\%$ van voorspelde waarde (bij voorkeur meting na bronchodilatatie) bij de screening (één herhaalttest toegestaan)
6. Recente (binnen de laatste 3 maanden) pneumonie of infectie van de onderste luchtwegen (die verifieerbaar moet zijn uit het medisch dossier). Een door de

patiënt gemelde infectie is niet genoeg om te voldoen aan dit criterium.

7. Onvermijdelijke blootstelling aan ingeademde toxinen uit de omgeving die volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker de longfunctie significant zouden kunnen verstoren tijdens het verloop van de studie.

8. Infectie met het humaan immunodeficiëntievirus, zoals aangetoond door anti-HIV-antilichamen (seropositief)

9. Seropositief voor HBV (HBsAg-positief bij de screening) of HCV (detecteerbaar HCV-RNA bij de screening). Genezen HCV (positieve antilichaamtest zonder detecteerbaar HCV-RNA is aanvaardbaar).

10. Ongecontroleerde hypertensie (systolische BD >170 en diastolische BD >100 mmHg bij de screening). Patiënten kunnen opnieuw worden gescreend zodra de bloeddruk succesvol onder controle is gebracht.

11. Een voorgeschiedenis van Torsade de Pointes, ventrikelfrictuurstoornissen (bv. ventriculaire tachycardie of ventrikelfibrilleren), onbehandeld hartblok (met uitzondering van eerstegraads blok, alleen met PR-intervalverlenging), congenitaal QT-syndroom of nieuwe acute elevatie of depressie van het ST-segment of nieuwe acute Q-golf op ECG. Stabiele atriumaritmieën (bv. stabiel boezemfibrilleren) zijn aanvaardbaar.

12. Symptomatisch hartfalen (volgens de NYHA-richtlijnen), instabiele angina, myocardiinfarct, ernstige hart- en vaatziekte (ejectiefractie <20%, transiënte ischemische aanval (TIA) of cerebrovasculair accident (CVA) binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening

13. Voorgeschiedenis van maligniteit binnen het voorbije jaar, behalve voor adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaastumoren of carcinoma in situ van de baarmoederhals. Patiënten met andere curatief behandelde maligniteiten die geen bewijs hebben van gemetastaseerde ziekte en >1 jaar ziektevrij zijn, mogen deelnemen na goedkeuring van de medische monitor.

14. Voorgeschiedenis van ernstige chirurgie binnen 1 maand vóór de screening

15. Regelmatig gebruik van alcohol binnen één maand vóór het screeningsbezoek (d.w.z. meer dan 14 eenheden alcohol per week [1 eenheid = 150 ml wijn, 360 ml bier of 45 ml alcohol van 40°])

16. Gebruik van verboden drugs (zoals cocaïne, fencyclidine [PCP]) binnen 1 jaar vóór het screeningsbezoek of positieve drugsscreening op urine bij de screening (een drugsscreening op urine die positief test op benzodiazepinen, opioïden of THC is aanvaardbaar voor inschrijving volgens het oordeel van de onderzoeker). De patiënt kan volgens het oordeel van de medische monitor en de onderzoeker nog steeds in aanmerking komen als de positieve drugsscreening op urine te wijten is aan voorgeschreven medicatie.

17. Gebruik van een experimenteel middel of hulpmiddel binnen 30 dagen vóór dosering of actuele deelname aan een experimentele studie met een therapeutische interventie. Patiënten die hebben deelgenomen aan de ARCAAT-1001-studie of observationele studies zijn aanvaardbaar. Patiënten die eerder maar niet meer zijn ingeschreven in gentherapiestudies zijn aanvaardbaar. Patiënten die AAT-augmentatietherapie ontvangen als onderdeel van een studie na het in de handel brengen of een ander programma voor goedgekeurde therapieën zijn aanvaardbaar.

18. Bloeddonatie (≥ 500 ml) binnen 7 dagen vóór toediening van de studiebehandeling.
19. Elke gelijktijdige medische of psychiatrische aandoening of sociale situatie die het moeilijker zou maken om te voldoen aan de protocolvereisten of de patiënt zou kunnen blootstellen aan een bijkomend veiligheidsrisico. Patiënten met NASH, NAFLD, metabool syndroom, goed gecontroleerde diabetes mellitus (zelfs als ze insuline nemen) of hemochromatose zijn aanvaardbaar als ze stabiel zijn en geen significante bedreiging vormen voor de deelname van de patiënt. Patiënten met NASH die zijn ingeschreven mogen geen plannen hebben om bariatrische chirurgie te ondergaan en ook geen farmaceutische therapie te starten of plannen te starten voor hun NASH (zoals vitamine E of pioglitazon) tijdens het verloop van de studie.
20. Een voorgeschiedenis van trombo-embolie (waaronder diepe veneuze trombose of longembolie), myocardinfarct, beroerte met drie (3) maanden screening.
21. Elke andere aandoening of bevinding van klinische relevantie bij de screening die in het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt zou maken voor inschrijving of de deelname en voltooiing van de studie zou kunnen hinderen.
22. Eerdere definitieve diagnose van levercirrose op basis van biopsie of complicaties van cirrose (bv. varices, ascites, leverencefalopathie) gebaseerd op verifieerbare medische documentatiebronnen.
23. Patiënten die een long- of levertransplantatie voor AATD hebben ondergaan, zijn uitgesloten van deelname.
- Opmerking: de medische monitor van de sponsor heeft de optie om de inschrijving van een patiënt uit te sluiten als er, op basis van de medische voorgeschiedenis of de screeningsresultaten van de patiënt wordt vermoed dat er een risico bestaat voor de veiligheid van de patiënt.
- * Alle laboratoriumtesten gebruikt als exclusiecriteria kunnen eenmaal worden herhaald en het resultaat van de herhaalde test kan worden gebruikt voor exclusiedoeleinden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-10-2020

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2022
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
EudraCT	EUCTR2018-003385-14-NL
CCMO	NL69848.000.19