

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, cross-over fase II dosisbereikonderzoek van orale PHA-022121 voor de acute behandeling van angio oedeem aanvallen bij patiënten met hereditair angio-oedeem als gevolg van C1 remmerdeficiëntie type I en II

Gepubliceerd: 01-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe middel PHA-022121 is voor de behandeling van hereditair angio-oedeem. Het belangrijkste doel van dit onderzoek is de werkzaamheid testen van 3 verschillende doses PHA-022121...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidsweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55154

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAPIDe-1

Aandoening

- Huid- en onderhuidsweefselaandoeningen, congenitaal
- Angio-oedeem en urticaria

Synoniemen aandoening

C1 esteraseremmerdeficiëntie; erfelijk angio-oedeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharvaris Netherlands BV
Overige ondersteuning: Pharvaris Netherlands;BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute behandeling, angio-oedeem, C1-remmerdeficiëntie, PHA-022121

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de werkzaamheid van drie verschillende enkelvoudige doses PHA 022121 vergeleken met placebo voor het verlichten van symptomen gedefinieerd als verandering van VAS-3 score van angio-oedeem tijdens aanvallen bij patiënten met hereditair angio-oedeem (HAE) type I/II

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

Om de klinische werkzaamheid van drie verschillende enkelvoudige doses PHA-022121 versus placebo verder te evalueren met betrekking tot

- Het begin van symptoomverlichting,
- Het percentage aanvallen waarvoor het gebruik van HAE-noodmedicatie vereist is
- De tijd tot bijna volledige symptoomverlichting en volledige symptoomverlichting
- De verandering in MSCS 4 uur na de behandeling,
- De verandering in TOS 4 uur na de behandeling.

Andere secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid van drie verschillende enkelvoudige doses

PHA-022121 versus placebo

- Het beoordelen van de farmacokinetiek, dosis-effectrelatie en

concentratie-effectrelatie van PHA-022121

- Het beoordelen van de frequentie en timing van het gebruik van

HAE-noodmedicatie van drie verschillende enkelvoudige doses PHA-022121 versus placebo

- Het beoordelen van de tijd tot aanvang van primaire symptoomverlichting met

behulp van VAS

- Het beoordelen van de verandering van de individuele VAS-scores (huidpijn,

zwelling van de huid, buikpijn) van voorbehandeling tot 4 uur na de behandeling

- Het beoordelen van de verandering van de MSCS-score 24 uur na de behandeling

- Het beoordelen van de verandering van de TOS 24 uur na de behandeling

- Het beoordelen van de TSQM-scores 48 uur na de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HAE is een erg zeldzame erfelijke aandoening. Meestal hebben HAE-patiënten een defect in het gen dat een bloedeiwit met de naam *C1-remmer* controleert. Door een gebrek of een tekort aan C1-remmer in het bloed ontstaat er een biochemische onbalans, waardoor er bijvoorbeeld te veel van het eiwit bradykinine wordt aangemaakt. Bradykinine veroorzaakt de pijnlijke HAE-symptomen, zoals zwelling van verschillende lichaamsdelen, zoals de handen, voeten, het gezicht en de luchtwegen (keel). Het onderzoeksgeneesmiddel PHA 022121 is ontwikkeld om de gevolgen van bradykinine te voorkomen en zo zwellingen (acute aanvallen) te voorkomen. Er zijn al medicijnen beschikbaar om zwellingen als gevolg van HAE te behandelen, maar deze moeten in een ader of

onder de huid worden geïnjecteerd. Van alle goedgekeurde geneesmiddelen die op dit moment voor HAE-patiënten beschikbaar zijn, gaat er maar één middel, icatibant (Firazyr®) genaamd, de gevolgen van bradykinine tegen. Maar icatibant moet onder de huid worden geïnjecteerd, terwijl PHA-022121 een capsule is die via de mond kan worden ingenomen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe middel PHA-022121 is voor de behandeling van hereditair angio-oedeem. Het belangrijkste doel van dit onderzoek is de werkzaamheid testen van 3 verschillende doses PHA-022121 voor de behandeling van HAE-aanvallen. PHA-022121 wordt vergeleken met een placebo.

Onderzoeksopzet

Na het ondertekenen van het toestemmingsformulier wordt bij alle patiënten de geschiktheid gecontroleerd. Geschikte patiënten worden ingeschreven in het onderzoek.

Ingeschreven patiënten worden gerandomiseerd in één van de negen behandelsequenties waarin drie enkelvoudige doses PHA 022121 (laag, gemiddeld, hoog) worden vergeleken met placebobehandeling. Tijdens deel I (op de onderzoekslocatie) ontvangen patiënten zonder actieve symptomen de toegewezen actieve enkelvoudige dosis PHA 022121 (dosis is geblindeerd) voor het beoordelen van de farmacokinetiek en veiligheid.

In deel II van het onderzoek dienen patiënten het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel thuis zelf toe in de toegewezen behandelsequentie voor het behandelen van drie in aanmerking komende HAE-aanvallen. Het onderzoeksgeneesmiddel moet direct (binnen 3 uur) worden ingenomen nadat de intensiteit van ten minste één aanvalssymptoom (pijn van de huid, zwelling van de huid of buikpijn) matig wordt (VAS-score ≥ 30), en binnen 6 uur nadat de aanval op een willekeurige plek is gestart. Er moet overlegd worden met de onderzoeker of een aangewezen persoon en de aanval wordt via contact op afstand bevestigd. Vier uur na de behandeling overlegt de patiënt opnieuw met de onderzoeker of aangewezen persoon om op afstand symptoomverlichting, veiligheid en de noodzaak voor het gebruik van noodmedicatie te beoordelen. Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (Patient-Reported Outcomes; PRO*s) worden verzameld vanaf het moment dat het onderzoeksgeneesmiddel wordt ingenomen tot 48 uur na de behandeling. Na elke aanval volgt een veiligheidsfollow-up (op locatie of op afstand) binnen 5 dagen na de behandeling. Ondertussen wordt de afname van farmacokinetische plasmamonsters gepland binnen 24 uur na de behandeling (bij voorkeur binnen 12 uur) bij een subset patiënten bij tenminste 50 aanvallen die zijn behandeld met PHA 022121 of placebo.

De volgende HAE-aanval kan alleen worden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel als er 5 dagen of meer zijn verstreken sinds de vorige aanval die met het onderzoeksgeneesmiddel is behandeld. Als patiënten een

HAE-aanval hebben gehad die niet in aanmerking kwam voor behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel en die werd behandeld met de standaard HAE-medicatie van de patiënt, moet een tijdbestek van minimaal 5 dagen worden aangehouden voordat een nieuwe aanval kan worden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel om overdrachtseffecten van eerdere behandelingen te voorkomen.

Het bezoek eind van het onderzoek vindt 10 ± 5 dagen na de behandeling van de laatste aanval plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel bestaat uit zachte capsules met 10 mg PHA 022121 en overeenkomende zachte capsules met placebo voor oraal gebruik: • Lage dosis (10 mg): één capsule met 10 mg PHA 022121 en twee capsules met placebo • Gemiddelde dosis (20 mg): twee capsules met 10 mg PHA 022121 en één capsule met placebo • Hoge dosis (30 mg): drie capsules met 10 mg PHA 022121 • Placebo: drie capsules met placebo

Inschatting van belasting en risico

De beschikbare preklinische en menselijke gegevens geven aan dat PHA-022121 een krachtige en zeer selectieve B2-receptorantagonist is met een uitstekende orale biologische beschikbaarheid. De verbinding remt ook effectief de farmacodynamische effecten van exogeen toegediende bradykinine bij de mens, wat voorspellend is voor de werkzaamheid bij de behandeling van HAE-aanvallen. De werkzaamheid in de bradykinine-uitdaging bij de mens werd verkregen met doses die goed verdragen en veilig waren en die binnen het bereik lagen van de doses die in de huidige studie werden getest. Het geteste dosisbereik (10-30 mg) in deze studie wordt goed gedekt door de maximale dosis van 50 mg die is getest in SAD- en MAD-studies, en de maximale plasmaconcentraties van PHA-022121 na eenmalige toediening (10-30 mg) zullen naar verwachting ruim onder het NOAEL blijven bij de meest gevoelige soorten in de toxicologische studies. Zie ook sectie 1.3 van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Pharvaris Netherlands BV

J.H. Oortweg 21
Leiden 2333 CH
NL

Wetenschappelijk

Pharvaris Netherlands BV

J.H. Oortweg 21
Leiden 2333 CH
NL

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. Ondertekenen en dateren van toestemmingsformulier
2. Man of vrouw, ≥ 18 tot ≤ 75 jaar oud op het moment van inschrijving
3. Diagnose HAE (type I of II) gebaseerd op alle van de volgende voorwaarden:
 - a. Gedocumenteerde klinische voorgeschiedenis passend bij HAE (subcutane of mucosale, niet jeukende zwelling zonder begeleidende urticaria)
 - b. Ten minste één van de volgende:
 - * leeftijd bij eerste optreden symptomen van angio-oedeem ≤ 40 jaar;
 - * familiale voorgeschiedenis overeenkomend met HAE type I of II;
 - * C1q binnen normale bereik.
 - c. Diagnostische testresultaten bevestigen HAE type I of II:
 - * functioneel niveau C1-INH $< 50\%$ van het normale niveau

De diagnose kan vastgesteld worden door lokaal bepaalde laboratoriumwaarden die zijn vastgelegd in het medische dossier, of door genotypering van het C1-INH-gen (SERPING1). Voordat wordt doorgegaan naar deel II van het onderzoek (thuisbehandeling), moet de diagnose worden bevestigd door onderzoek in een centraal laboratorium of door genotypering van het C1-INH-gen (SERPING1).
4. Vastgelegde voorgeschiedenis van minimaal drie HAE-aanvallen in de afgelopen 4 maanden, of minimaal twee HAE-aanvallen in de afgelopen 2 maanden voorafgaand aan screening.

5. Betrouwbare toegang tot en ervaring met het gebruik van een standaardbehandeling om acute HAE-aanvallen effectief te behandelen
6. In staat om PRO-gegevens vast te leggen met het ePRO-apparaat
7. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten ermee instemmen een uiterst effectieve anticonceptiemethode te gebruiken vanaf het moment van inschrijving tot en met 30 dagen na de laatste inname van het onderzoeksgeneesmiddel. Hieronder valt onder andere een oraal anticonceptiemiddel met uitsluitend progestageen dat de ovulatie remt (oraal, injecteerbaar, of implanteerbaar), spiraaltje (IUD, alle soorten), of hormoonafgevend intra-uteriene systemen (IUS). Een vrouw die kinderen kan krijgen van wie de mannelijke partner een vasectomie heeft ondergaan, moet instemmen met het gebruik van een aanvullende vorm van medisch aanvaardbare anticonceptie.

Mannelijke patiënten, ook mannen die chirurgisch steriel zijn (een vasectomie hebben ondergaan), die een vrouwelijke partner hebben die kinderen kan krijgen, moeten instemmen met seksuele onthouding of het gebruik van een medisch aanvaardbare vorm van barrière-anticonceptie gedurende het onderzoek en tot 90 dagen na de laatste inname van het onderzoeksgeneesmiddel. Daarnaast moeten ze ermee instemmen tijdens hun deelname aan het onderzoek en 90 dagen na de laatste inname van het onderzoeksgeneesmiddel geen sperma te doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap of geven van borstvoeding
2. Klinisch significant afwijkend ECG, in het bijzonder een QTcF > 470 ms (voor vrouwen) of > 450 ms (voor mannen)
3. Een klinisch significante voorgeschiedenis van angina pectoris, myocardinfarct, syncope, beroerte, hypertrofie of cardiomyopathie van de linkerventrikel, ongecontroleerde arteriële hypertensie (systolische bloeddruk > 140 mmHg) of diastolische bloeddruk > 90 mmHg), bradycardie (<50bpm), of enige andere cardiovasculaire afwijking in het afgelopen jaar
4. Een andere systemische ziekte (bijv. gastro-intestinaal, renaal, respiratoir, neurologisch) of significante ziekte of aandoening die een negatieve invloed kan hebben op de veiligheid van de patiënt of zijn/haar vermogen deel te nemen aan het onderzoek
5. Gebruik van:
 - a. langdurige preventieve behandeling voor HAE (C1-INH, orale kallikreinremmers, verzwakte androgenen, of anti-fibrinolytica) in de 2 weken voorafgaand aan inschrijving;
 - b. langdurige preventieve monoclonale therapie voor HAE (bijv. lanadelumab) in de 12 weken voorafgaand aan inschrijving;
 - c. acute C1-INH-behandeling of kortdurende profylaxe voor HAE in de 7 dagen voorafgaand aan screening.Kortdurende profylaxe wordt gedefinieerd als C1-INH, verzwakte androgenen of

anti-fibrinolytica om complicaties van angio-oedeem te voorkomen bij medisch geïndiceerde procedures.

Patiënten die een langdurige profylactische behandeling voor HAE krijgen komen niet in aanmerking voor de onderzoek. Patiënten die eerder langdurig zijn gestopt met profylactische HAE-behandeling vanwege intolerantie of gebrek aan werkzaamheid komen in aanmerking voor het onderzoek met een voldoende lange uitwasperiode zoals hierboven gedefinieerd voor de verschillende medicijnen.

6. Positieve serologie voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of actieve infectie met hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV)

7. Afwijkende leverfunctie (AST > 2×ULN, ALT > 2×ULN, of totale bilirubine > 1,5×ULN)

8. Afwijkende nierfunctie (eGFR CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m²)

9. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar, of huidig bewijs voor afhankelijkheid of misbruik van middelen (zelf gemelde alcoholinname > 3 glazen/dag)

10. Voorgeschiedenis van vastgelegde ernstige overgevoeligheid voor een geneesmiddel

11. Deelname aan een ander onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel op dit moment, in de afgelopen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel (afhankelijk van wat het langst is) op het moment van inschrijving

12. Regelmatig gebruik van corticosteroïden, antihistaminen, verdovende middelen en andere pijnstillende geneesmiddelen voor het behandelen van acute HAE-aanvallen

13. Het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die een matig-sterke of sterke CYP3A4-remmer of -inductor zijn of die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden met een beperkt therapeutisch bereik, zoals clarithromycine, erythromycine, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, verapamil, Canadese geelwortel en grapefruit, alsmede fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid en glucocorticosteroïden (niet voor topisch gebruik of inhalatie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 04-05-2021
Aantal proefpersonen: 2
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PHA-022121
Generieke naam: N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2021
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2020-003445-11-NL
CCMO	NL75072.018.20

Resultaten