

Een open label, dosis-escalatie en dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerde studie om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van sepofarsen bij pediatrische proefpersonen jonger dan 8 jaar oud met Amaurosis congenita van Leber Type 10 (LCA10) veroorzaakt door de c.2991+1655A>G (p.Cys998X) mutatie

Gepubliceerd: 24-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair: Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van sepofarsen in proefpersonen in de leeftijd

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Cytoplasmatische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55235

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PQ-110-005

Aandoening

- Cytoplasmatische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Amaurosis congenita van Leber, Ziekte van Leber

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ProQR Therapeutics

Overige ondersteuning: ProQR Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amaurosis congenita van Leber, pediatrisch, seprofarsen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie en ernst van oculaire adverse events (AEs)
- Incidentie en ernst van niet-oculaire AEs.

Secundaire uitkomstmaten

Verandering van de basislijn tot maand 12 in:

- BCVA
- Netvliesgevoeligheid gemeten met FST (wit, rood, and blauw)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leber congenital amaurosis veroorzaakt door mutaties in het CEP290 gen (LCA10) is een ernstige retinale degeneratieve ziekte die leidt tot blindheid. In patiënten met LCA10 door de c.2991+1655A>G (p.Cys998X) mutatie, kunnen visuele symptomen meestal al in het eerste levensjaar ontdekt worden. Patiënten vertonen vanaf jonge leeftijd ernstige gezichtsstoornissen en langzaam progressief verlies van het resterende gezichtsvermogen. Er zijn op dit moment geen goedgekeurde behandelingen voor LCA10 en daardoor bestaat een grote on vervulde medische behoefte.

Beschikbare veiligheid- en effectiviteits data van de study PQ-110-001

(NCT03140969), een fase 1b/2, open-label, meerdere doseringen, doses escalatie eerste in mensen study om de veiligheid en verdraagbaarheid van Sepofarsen in proefpersonen met LCA door de c.2991+1655A>G (p.Cys998X) mutatie, van 8 jaar en ouder, ondersteunen de therapeutische potentie die werd gezien in de non-klinische studies.

Een pivotal fase 2/3 studie in proefpersonen van 8 jaar en ouder loopt nu nog (PQ-110-003). Gezien dat het ziektebeeld van LCA10 al start bij zuigelingen en vroege kindertijd, kunnen patiënten mogelijk voordeel hebben van een eerder begin van behandeling met sepofarsen. Deze huidige study PQ-110-005 zal proefpersonen jonger dan 8 jaar oud includeren om de data over veiligheid en verdraagbaarheid uit te breiden in deze leeftijdsgroep. Rekening houdend met de respons van de individuele proefpersoon en de beschikbare veiligheidsinformatie.

Doel van het onderzoek

Primair: Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van sepofarsen in proefpersonen in de leeftijd <8 jaar.

Secundair: Het evalueren van het effect van sepofarsen op structurele en functionele oogheelkundige uitkomsten.

Onderzoeksopzet

PQ-110-005 is een open label, dosis-escalatie en dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerde studie om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van sepofarsen bij pediatrische proefpersonen jonger dan 8 jaar oud met Amaurosis congenita van Leber Type 10 (LCA10) veroorzaakt door de c.2991+1655A>G (p.Cys998X) mutatie

Doserings-cohorten zijn gepland, met een gespreid ontwerp voor dosisverhoging. Het huidige open-label gedeelte zal 3 dosisniveaus (cohorten) evalueren. In het dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde deel van de studie worden proefpersonen gerandomiseerd naar 2 dosisniveaus (cohorten). De proefpersonen zullen op dag 1 een eenzijdige IVT-injectie krijgen. Daarna wordt een 6-maandelijks doseringsschema gepland, rekening houdend met de respons van de individuele proefpersoon.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het huidige open-label gedeelte zal 3 dosisniveaus (cohorten) evalueren. In het dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde deel van de studie worden proefpersonen gerandomiseerd naar 2 dosisniveaus (cohorten). De proefpersonen zullen op dag 1 een eenzijdige IVT-injectie krijgen. Daarna wordt een 6-maandelijks doseringsschema gepland, rekening houdend met de respons van de individuele proefpersoon en de beschikbare veiligheidsinformatie.

Inschatting van belasting en risico

In totaal zijn er 15 bezoeken aan het onderzoekscentrum, met daarnaast 4 telefonische bezoeken." Het onderzoeksmiddel zal worden toegediend per intravitreale injectie. Naast toediening van het onderzoeksmiddel worden verschillende testen uitgevoerd.

Proefpersonen zullen op dag 1 een eenzijdige IVT-injectie met seprofarsen krijgen. Daarna wordt een 6-maandelijks doseringsschema gepland, rekening houdend met de respons van de individuele proefpersoon. De beslissing over een eventuele herdosering en de beslissing over het dosisniveau zal voor elke proefpersoon afzonderlijk worden genomen op basis van de voortdurende gegevensmonitoring door de onderzoeker en de medische monitor en, indien van toepassing, de DMC. Het dosisniveau voor opnieuw toedienen kan daarom verschillen van het initiële dosisniveau (fase van dosisverhoging).

De duur van de deelname van de proefpersoon is maximaal 27 maanden (tot 12 weken screening; 24 maanden follow-up na de eerste dosis)

Contactpersonen

Publiek

ProQR Therapeutics

Zernikedreef 9
Leading the way 2333CK
CH

Wetenschappelijk

ProQR Therapeutics

Zernikedreef 9
Leading the way 2333CK
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijk of vrouwelijk kind, <8 jaar oud bij screening
2. klinische diagnose van LCA en een moleculaire diagnose van homozygositeit of samengestelde heterozygositeit voor de CEP290 p.Cys998X-mutatie, op basis van genotyperingsanalyse bij screening. Historische genotyperingsresultaten van een gecertificeerd laboratorium zijn aanvaardbaar met goedkeuring van de opdrachtgever.
3. BCVA gelijk of beter dan lichtperceptie, en gelijk of slechter dan Snellen equivalent 20/50 bij benadering, in het te behandelen oog.
4. Helder oog medium en adequate pupil verwijding om goede kwaliteit retinale beeldvorming to te staan, volgens oordeel onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van pathogene mutaties in genen die worden geassocieerd met andere recessieve, dominantie of X-gelinkte erfelijke retina degeneratieve ziekten on syndromen, gebaseerd op genetische analyse.
2. Aanwezigheid van een significante oog- of niet-oog gerelateerde ziekte/afwijking (inclusief medicatie afwijkingen), die potentieel risico kunnen veroorzaken voor de proefpersoon voor deelname aan de studie, beïnvloeden van de resultaten van de studie, of de proefpersoon*s vermogen om deel te nemen aan de studie.
3. Een intra-oculair of peri-oculaire operatie (inclusief refractie operatie), of een IVT injectie binnen 1 maanden voor screening of een geplande intra-oculaire operatie of procedure gedurende de studie.
4. Huidige behandeling of behandeling in de voorgaande 3 maanden of geplande behandeling met medicatie die bekend zijn met toxiciteit voor de lens, retina of de oogzenuw.
5. Gebruik van een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel binnen 90 dagen of 5 halfwaardetijden na dag 1, wat langer is, of van plan deel te nemen aan een ander onderzoek naar een geneesmiddel of hulpmiddel tijdens de PQ-110-005-onderzoeksperiode
6. Voorafgaande behandeling met een genetische of stamcel therapie voor

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-03-2021
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2022

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	EUCTR2020-000535-45-NL
CCMO	NL74636.000.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-10-2022

Totaal aantal deelnemers: 3

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries