

Een dubbelgemaskeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met meerdere doses ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en systemische blootstelling van QR-110 bij proefpersonen met amaurosis congenita van Leber (LCA) als gevolg van c.2991+1655A>G-mutatie (p.Cys998X) in het CEP290-gen

Gepubliceerd: 17-01-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primair: Evalueren van de werkzaamheid van QR-110 toegediend door intravitreale (IVT) injectie. Secundair: 1. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van QR-110 toegediend via IVT-injectie. 2. Evalueren van veranderingen in patiënt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55773

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PQ-110-003

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal
- Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)

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 (LCA), Onderzoek met meerdere doses, QR-110

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering ten opzichte van baseline in BCVA (gebaseerd op ETDRS en / of BRVT) na 12 maanden behandeling versus nep-procedure

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire: verandering tov van baseline in mobiliteitsparcours score op 12 maanden met behandeling versus nepbehandeling, zoals beoordeeld door een gemaskerde centrale lezer

Secundaire eindpunten:

- Verandering tov baseline in BCVA:
 - Met ≥ 3 regels (of $\geq 0,3$ logMAR-verandering) bij proefpersonen met BCVA gelijk aan of beter dan 1,7 logMAR bij aanvang
 - Door een klinisch betekenisvolle verbetering bij proefpersonen met

BCVA slechter dan 1,7 logMAR bij aanvang

- Verandering tov baseline in mobiliteitsparcours score
- Verandering tov baseline in BCVA op basis van de Freiburg gezichtsscherpte en contrast test (FrACT)
- Veranderen tov baseline in lichtgevoeligheid naar FST (wit, rood en blauw)
- Verandering tov baseline in ellipsoïde zone (EZ) breedte / gebied beoordeeld door spectrale domein optische coherentietomografie SD-OCT
- Verandering tov baseline in low luminance visual acuity (LLVA)
- Verandering tov baseline in oculomotorische instabiliteit
- Verandering tov baseline zoals bepaald door middel van fundus autofluorescentie (FAF) beeldvorming
- Veranderen tov baseline zoals bepaald door microperimetrie
- Verandering tov baseline in PRO-metingen, gemeten door:
 - De Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) score (volwassen proefpersonen)
 - De Cardiff Visual Ability Questionnaire for Children (CVAQC) (pediatrische proefpersonen)
 - De wereldwijde globale indrukken van ernst (PGI S)
 - De globale indrukken van de patiënt voor verandering (PGI C)
- Systemische blootstelling aan QR-110
- Oculaire en niet-oculaire AE's

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leber's congenitale amaurosis (LCA) is een ernstige erfelijke retinale degeneratieve ziekte die leidt tot blindheid, vaak in de vroege kindertijd. Bij patiënten met LCA als gevolg van de p.Cys998X-mutatie in het CEP290-gen (hierna aangeduid als CEP290 p.Cys998X-mutatie) zijn visuele symptomen meestal detecteerbaar vóórdat de patient 1 jaar oud is en verdere achteruitgang naarmate de tijd is ook gemeld. Patiënten vertonen vanaf een jonge leeftijd ernstige visusstoornissen en langzaam progressief verlies van het resterende gezichtsvermogen. Er zijn momenteel geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van LCA als gevolg van de CEP290 p.Cys998X-mutatie en er bestaat een grote onbeantwoorde medische behoefte.

Het primaire doel van het ontwikkelingsplan voor QR-110 is om een behandeling te bieden om het genetisch defect te overwinnen bij proefpersonen met ten minste 1 CEP290-allel dat de CEP290 p.Cys998X-mutatie bevat, resulterend in herstel van het functionele gezichtsvermogen of behoud. De beoogde toedieningsweg is intravitreale injectie

Doel van het onderzoek

Primair: Evalueren van de werkzaamheid van QR-110 toegediend door intravitreale (IVT) injectie.

Secundair:

1. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van QR-110 toegediend via IVT-injectie.
2. Evalueren van veranderingen in patiënt-gerapporteerde uitkomsten bij proefpersonen behandeld met QR-110.
3. Evalueren van de systemische blootstelling van QR-110 toegediend via intravitreale (IVT) injectie.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een dubbelgemaskeerde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met meerdere doses om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en systemische blootstelling van QR-110 toegediend via IVT-injectie te evalueren in proefpersonen met LCA als gevolg van de CEP290 p.Cys998X-mutatie. Bij aanvang van het onderzoek zullen de proefpersonen worden gerandomiseerd in een van de volgende behandelingsgroepen:

- 1) Groep 1: QR-110 (160 µg oplaaddosis toegediend op dag 1, 80 µg onderhoudsdosis toegediend in maand 3 en vervolgens om de 6 maanden [160/80 µg]; n = 10)
- 2) Groep 2: QR-110 (80 µg oplaaddosis toegediend op dag 1, 40 µg onderhoudsdosis toegediend in maand 3 en vervolgens om de 6 maanden [80/40 µg]; n = 10)
- 3) Groep 3: nep-procedure (toegediend op Dag 1, maand 3 en elke 6 maanden

daarna, n = 10)

Zodra ten minste 6 proefpersonen per behandelingsgroep gedurende ten minste 3 maanden zijn behandeld, zal een tussentijdse analyse (Interim Analyse = IA) worden uitgevoerd. Op basis van de geobserveerde grootte van het behandelings-effect op het tijdstip van de IA wordt een herbeoordeling van de steekproefomvang uitgevoerd volgens vooraf gedefinieerde criteria (zie onder Statistische methode in het protocol).

Aanvankelijk zal het slechtste oog (gedefinieerd door de gezichtsscherpte bij Screening) worden behandeld en zal hierna het behandelingsoog worden genoemd. Als beide ogen dezelfde gezichtsscherpte hebben, dient de onderzoeker het oog te bepalen met de slechtere visuele functie als het behandelingsoog, volgens andere metingen van oftalmische functie (bv. Full-field Stimulus Testing [FST] of mobiliteitsparcours score). Als volgens de onderzoeker de visuele functie hetzelfde is, dan wordt het te behandelen oog naar het oordeel van de onderzoeker bepaald.

Nadat het eerste oog gedurende ten minste 12 maanden is behandeld, kan de behandeling van het contralaterale oog en de cross-over van de proefpersonen die zijn toegewezen aan nepbehandeling worden gestart als het oog daarvoor in aanmerking komt op basis van een beoordeling van de voordelen / risico's, en met overeenstemming van de medische monitor.

Regelmatige studiebezoeken en veiligheidsbewaking door de onderzoeker zullen worden uitgevoerd, samen met toezicht door de medische monitor en de Data Monitoring Committee (DMC). De onderzoeker of de medische monitor (in overleg met de DMC) kan beslissen om voor een individuele proefpersoon de onderzoeksbehandeling te stoppen (uit te stellen of over te slaan) of te beëindigen. Stopcriteria worden beschreven in Paragraaf 4.2.2. van het protocol. Proefpersonen die stoppen met de onderzoeksbehandeling zullen nog steeds worden gevolgd voor veiligheid en werkzaamheid. Voor proefpersonen die het onderzoek voltooien en therapeutisch voordeel behalen, is de sponsor van plan om doorlopend toegang te geven tot het onderzoeksgeneesmiddel tot registratie van het geneesmiddel, zolang het voordeel / risico positief blijft.

Studie plan:

De studie omvat een screeningsperiode van 28 dagen.

Tijdens de screeningsperiode worden proefpersonen beoordeeld op basis van de toelatingscriteria. Historische genotyperingsresultaten van een gecertificeerd genetisch laboratorium zijn acceptabel met goedkeuring van de Sponsor. Voor proefpersonen zonder een historisch genotyperingsresultaat zal genotypering en gensequentieanalyse worden uitgevoerd om de aanwezigheid van de CEP290 p.Cys998X-mutatie te bepalen. Het wordt aanbevolen om de screening stapsgewijs uit te voeren, zodat de geschiktheid voor deelname aan het onderzoek eerst wordt bevestigd met minder intensieve beoordelingen en intensievere beoordelingen worden uitgevoerd nadat de geschiktheid door alle andere criteria is bevestigd.

Proefpersonen die aan alle toelatingscriteria voldoen, worden in de studie geïnccludeerd en zullen hun eerste onderzoeksbehandeling op dag 1 ontvangen. QR-110 zal via IVT-injectie worden toegediend volgens de procedures die zijn beschreven door de American Academy of Ophthalmology en zoals beschreven in de

Studiehandleiding. Proefpersonen in de nep-proceduregroep zullen een procedure ondergaan die de actieve injectie nauwkeurig nabootst, maar er zal geen penetratie van de oogbol plaatsvinden. Toediening van de onderzoeksbehandeling en ook de klinische monitoring van de proefpersoon tijdens en direct na de toediening van de onderzoeksbehandeling, moet worden uitgevoerd door een ongemaskeerde arts, maar klinische beoordelingen (inclusief de werkzaamheid en veiligheidsbeoordelingen) zullen waar mogelijk worden uitgevoerd door een afzonderlijke, gemaskeerde arts. Na elke toediening van de onderzoeksbehandeling worden de proefpersonen gecontroleerd op veiligheid, inclusief intra-oculaire druk (IOP) en tekenen van ontsteking. Werkzaamheids- en veiligheidsbeoordelingen, waaronder best-corrected visual acuity (BCVA), mobiliteitsparcours score, retinale beeldvorming, functionele beoordelingen van de visus en door proefpersonen gerapporteerde uitkomstmaten (PRO) zullen worden uitgevoerd tijdens geselecteerde studiebezoeken. Alle beoordelingen worden uitgevoerd op beide ogen. Het primaire eindpunt zal worden beoordeeld na 12 maanden behandeling. Analyse van alle andere parameters voor werkzaamheid en veiligheid worden ook gerapporteerd op dit tijdstip. Alle parameters van werkzaamheid en veiligheid zullen gedurende de behandelingsperiode van 24 maanden worden gevolgd. Het verzamelen van serummonsters voor de evaluatie van systemische blootstelling vindt plaats zoals uiteengezet in het Schema van Onderzoekstesten (bijlage 1 van het protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De huidige studie zal 2 dosisniveaus evalueren (zie ook het studieschema in het protocol):

- Oplaaddosis van 160 microgram gevolgd door een onderhoudsdosis van 80 microgram op maand 3 en daaropvolgende onderhoudsdoses met een interval van 6 maanden
- Oplaaddosis van 80 microgram gevolgd door een onderhoudsdosis van 40 microgram op maand 3 en daaropvolgende onderhoudsdoses met een interval van 6 maanden

Daarnaast, de behandeling van het contralaterale oog (dat zal plaatsvinden in het tweede jaar) zal plaatsvinden in een interval van elke 6 maanden.

Inschatting van belasting en risico

In de eerste 12 maanden: maximaal 3 behandelingen aan het oog met het minste gezichtsvermogen.

Na 12 maanden: als het tweede oog geschikt is voor behandeling maximaal 2 behandelingen aan het tweede oog. Als beide ogen worden behandeld: elke 3 maanden wordt er een behandeld. In totaal zijn er 25 visites. Hiervan zijn er 18 bezoeken aan het onderzoekcentrum en 7 telefonische contact momenten. Het onderzoeksmiddel zal worden toegediend per intravitreale injectie. Naast toediening van het onderzoeksmiddel worden verschillende testen uitgevoerd. Zie het ICF voor een gedetailleerde beschrijving van de verschillende testen.

Contactpersonen

Publiek

ProQR Therapeutics

Zernikedreef 9
Leiden 2333 CK
NL

Wetenschappelijk

ProQR Therapeutics

Zernikedreef 9
Leiden 2333 CK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Betreffende onderzoeksinitiatie: de proefpersoon komt in aanmerking voor de studie en komt dus in aanmerking voor QR-110 of nep-behandeling in het behandelingsoog (dwz het eerste te behandelen oog) als alle volgende opnamecriteria van toepassing zijn bij Screening / Dag 1 :

1. Een volwassene (≥ 18 jaar) die bereid en in staat is toestemming te geven

7 - Een dubbelgemaskeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met meerdere doses ... 25-05-2025

voor deelname - OF - een minderjarige (8 tot <18 jaar) met een ouder of wettelijke voogd die bereid en in staat is om schriftelijke toestemming te geven voor de deelname van de persoon voorafgaand aan het uitvoeren alle studiegerelateerde procedures en pediatrische patiënten die in staat zijn om voor leeftijd passende instemming te geven voor studieparticipatie

2. Man of vrouw, ≥ 8 jaar oud bij screening met een klinische diagnose van LCA en een moleculaire diagnose van homozygositeit of samengestelde heterozygositeit voor de c.2991+1655A>G mutatie, gebaseerd op genotyperanalyse bij Screening. Een historisch genotyperingsrapport van een gecertificeerd laboratorium is acceptabel met goedkeuring van de sponsor.

3. BCVA beter of gelijk aan logaritme van de minimum resolutiehoek (logMAR) +3.0 (handbeweging), en gelijk of slechter dan logMAR + 0.4 (bij benadering Snellen equivalent 20/50) in het behandel oog, met behulp van de beste BCVA-waarde bij screening en op basis van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) of de Berkeley rudimentary vision test (BRVT).

4. Detecteerbare buitenste nucleaire laag (ONL) in het gebied van de macula zoals bepaald door de onderzoeker bij screening.

5. Een elektroretinogram (ERG) -resultaat consistent met LCA, zoals bepaald door de onderzoeker. Een historisch ERG-resultaat kan aanvaardbaar zijn om in aanmerking te komen.

6. Heldere oculaire media en voldoende pupil verwijding om beeldvorming van het netvlies van goede kwaliteit mogelijk te maken, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

7. Niet-zwangere en niet-borstvoedende proefpersonen.

Betreffende de start van de behandeling Contralateraal oog:

1. BCVA beter of gelijk aan logaritme van de minimale resolutiehoek (logMAR) +3.0 (handbeweging) en gelijk of slechter dan logMAR + 0.4 (bij benadering Snellen equivalent 20/50) in het contralaterale oog, met de beste BCVA-waarde in maand 12 (zie paragraaf 8.1) en op basis van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) of de Berkeley Rudimentary Vision Test (BRVT).

2. Detecteerbare buitenste nucleaire laag (ONL) in het gebied van de macula van de contralateraal oog zoals bepaald door de onderzoeker.

3. Heldere oculaire media en voldoende pupil verwijding om beeldvorming van het netvlies van goede kwaliteit van retinale beeldvorming mogelijk te maken, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

4. Niet-zwangere en niet-borstvoedende proefpersonen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Betreffende studie-initiatie: de proefpersoon komt niet in aanmerking voor het onderzoek indien de volgende criteria van toepassing zijn op Screening / Dag 1:

1. Aanwezigheid van een significante oculaire of niet-oculaire ziekte / stoornis (inclusief medicatie en laboratoriumtestafwijkingen) die, naar de

mening van de onderzoeker en met instemming van de medische monitor, het onderwerp in gevaar kunnen brengen vanwege deelname aan de onderzoek, kan de resultaten van het onderzoek beïnvloeden of het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek.

2. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel of -apparaat binnen 90 dagen of 5 halfwaardetijden van dag 1, afhankelijk van welke langer is, of is van plan om deel te nemen aan een ander onderzoek naar een geneesmiddel of apparaat tijdens de onderzoeksperiode.

3. Elke eerdere ontvangst van genetische of stamceltherapie voor oculaire of niet-oculaire aandoeningen.

4. Ontvangst binnen 1 maand voorafgaand aan de screening van een intraoculaire of perioculaire chirurgie (inclusief refractiechirurgie), of een IVT-injectie of geplande intraoculaire chirurgie of procedure tijdens het onderzoek.

Proefpersonen die een intraoculaire of perioculaire operatie hebben ondergaan tussen 1 tot 3 maanden voorafgaand aan Screening, kunnen alleen in aanmerking komen voor opname indien er geen klinisch significante complicaties van chirurgie aanwezig zijn en na goedkeuring door de Medische Monitor.

5. Bekende overgevoeligheid voor antisense oligonucleotiden of andere bestanddelen van de injectie.

6. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Betreffende de start van de behandeling Contralateraal oog:

1. Aanwezigheid van een significante oculaire of niet-oculaire ziekte / stoornis (inclusief medicatie en laboratoriumtestafwijkingen) die, naar de mening van de onderzoeker en met instemming van de medische monitor, het onderwerp in gevaar kunnen brengen vanwege deelname aan de onderzoek, kan de resultaten van het onderzoek beïnvloeden of het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek. Dit omvat maar is niet beperkt tot een persoon die: 1) is geen geschikte kandidaat voor behandeling met antisense oligonucleotide, 2) heeft gelijktijdig cystoïd maculair oedeem (CME) in het contralaterale oog.

2. Een geplande IVT-injectie of intraoculair of perioculair operatie / procedure (inclusief refractieve operatie) in het contralaterale oog tijdens de studie.

3. Plannen om deel te nemen aan een andere studie van een medicijn of apparaat tijdens de onderzoeksperiode.

4. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-11-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2022
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	EUCTR2018-003501-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03913143
CCMO	NL68298.000.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-10-2022

12 - Een dubbelgemaskeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met meerdere doses ... 25-05-2025

Datum resultaten gemeld: 28-11-2022

Totaal aantal deelnemers: 4

Datum eerste publicatie onderzoek

25-11-2022