

Een fase 2-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van twee dosisniveau*s belcesiran bij patiënten met alfa 1 antitrypsinedeficiëntie geassocieerde leverziekte

Gepubliceerd: 18-03-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstellingen: Cohort 1 en 21. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses van belcesiran bij patiënten met AATLD2. Het bepalen van de farmacodynamiek van belcesiran bij patiënten met AATLD Cohort 31. Het bepalen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55922

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DCR-A1AT-201

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - Een fase 2-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de ... 2-05-2025

alfa-1 antitrypsine deficiëntie geassocieerde leverziekte, leverziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dicerna Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Dicerna Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alfa-1 anti-trypsine deficiëntie, alfa-1 anti-trypsine deficiëntie geassocieerde leverziekte, Belcesiran, PiZZ

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomsten

Cohort 1 en 2:

1. De voorvallen en aard van ongewenste voorvallen tijdens de behandelingsperiode (TEAE's) en de verandering ten opzichte van aanvang in longfunctietesten, 12 afleidingen ECG's, resultaten van lichamelijk onderzoek, vitale functies en klinische laboratoriumtests
2. Veranderingen van baseline tot 24 weken (cohort 1)/48 weken (cohort2) in concentratie van AAT eiwit in het serum

Cohort 3:

1. Verandering in serum Z-AAT eiwitconcentraties van baseline tot 24 weken
2. Verandering in lever Z-AAT eiwitconcentraties van baseline tot 24 weken

Secundaire uitkomstmaten

1. Farmacokinetisch profiel van belcesiran

2. Verandering van leverfibrose ten opzichte van aanvang tot week 96

3. Verandering van diataseresistent PAS-positieve AAT-globules van aanvang tot week 96

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alfa 1 antitrypsinedeficiëntie (AATD) wordt veroorzaakt door erfelijke autosomale mutaties in SERPINA1, het gen dat het AAT eiwit codeert. Het resulterende gemuteerde AAT eiwit (Z AAT) is onderhevig aan vouwfouten en aggregatie als homopolymeren in hepatocyten in plaats van secretie in het bloed. Bij individuen die homozygoot zijn voor het Z allel (bekend als PiZZ patiënten) leidt verminderde degradatie van het geaggregeerde eiwit tot een vermoedelijk toxische ophoping van Z AAT in de lever (toxische functiewinst) en oefent het continue stress uit op de hepatocyten. Op den duur kan deze constante stress leiden tot leverfibrose, cirrose en hepatocellulaire kanker. Momenteel is er naast levertransplantatie geen behandeling voor deze ernstige leverziekte, ook alfa 1 antitrypsinedeficiëntie geassocieerde leverziekte genoemd.

Het onderzoeksgeneesmiddel Belcesiran gebruikt een RNAi strategie om SERPINA1 uit te schakelen (*gene silencing*). Dit vermindert de totale expressie van Z AAT in de lever en, dit kan op zijn beurt de ophoping van toxische Z AAT verminderen. Niet-klinische studies geven aan dat zonder de continue vermoedelijk toxische stimulans de progressie van AATLD mogelijk gestopt of potentieel zelfs teruggedraaid door de lever de kans te geven om te herstellen. Bovendien werd het onderzoeksgeneesmiddel goed verdragen in het lopende fase 1-onderzoek bij gezonde vrijwilligers.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Cohort 1 en 2

1. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses van belcesiran bij patiënten met AATLD
2. Het bepalen van de farmacodynamiek van belcesiran bij patiënten met AATLD

Cohort 3

1. Het bepalen van de farmacodynamiek van belcesiran bij patiënten met AATLD

Secundaire doelstellingen:

1. Het bepalen van de farmacokinetiek van belcesiran in het plasma van

patiënten met AATLD

2. Het beoordelen van het effect van belcesiran op leverhistologie bij patiënten met AATLD

Exploratieve doelstellingen:

1. Het beoordelen van het effect van belcesiran op leverstijfheid bij patiënten met AATLD

2. Het beoordelen van het effect van belcesiran op leverfibrose en/of ontstekingen bij patiënten met AATLD

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek met meerdere doses van belcesiran om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek te beoordelen bij volwassen patiënten met PiZZ AATLD (leverfibrose F1, F2, F3 of F4 in het METAVIR scoresysteem).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel Belcesiran gebruikt een RNAi strategie om SERPINA1 uit te schakelen (>gene silencing>). Dit vermindert de totale expressie van Z AAT in de lever en, dit kan op zijn beurt de ophoping van toxische Z AAT verminderen. De studie zal worden uitgevoerd in 3 parallele cohorten: 1. Cohort 1 (N=8): Deze proefpersonen worden 3:1 gerandomiseerd om belcesiran 210 mg of placebo te krijgen en een leverbiopsie wordt op week 24 uitgevoerd om het effect van belcesiran te beoordelen. Daarnaast krijgen deelnemers de mogelijkheid om de behandeling voort te zetten voor een extra 72 weken, de totale behandelingsperiode duurt dan 96 weken. 2. Cohort 2 (N=8): Deze proefpersonen worden 3:1 gerandomiseerd om belcesiran 210 mg of placebo te krijgen en een leverbiopsie wordt op week 48 uitgevoerd om het effect van belcesiran te beoordelen. Daarnaast krijgen deelnemers de mogelijkheid om de behandeling voort te zetten voor een extra 48 weken, de totale behandelingsperiode duurt dan 96 weken. 3. Cohort 3 (N=30): Deze proefpersonen worden 2:1:2:1 gerandomiseerd om belcesiran 210 mg of gelijke hoeveelheid placebo voor belcesiran 210 mg, belcesiran 50 mg of gelijke hoeveelheid placebo voor belcesiran 50 mg te krijgen. Deelnemers worden geblindeerd binnen elk dosislevel. Een leverbiopsie wordt op week 24 uitgevoerd om het effect van belcesiran te beoordelen en daarna door te gaan met de behandeling tot de behandelingsperiode van 96 weken voltooid is.. Na het Einde Onderzoek-bezoek, worden alle deelnemers tot 48 weken gevolgd. Als een deelnemer in de cohorten 1 en 2 de behandelingsperiode niet tot 96 weken willen verlengen, zullen zij doorgaan in de opvolgingsperiode van 48 weken. Randomisatie wordt in alle cohorten gestratificeerd op basis van fibrosestadium (METAVIR-score F1, F2, F3 en F4). Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend via een subcutane injectie. Alle deelnemers in cohorten 1 en 3 krijgen de mogelijkheid om een leverbiopsie bij Einde Onderzoek/week 96 te ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Procedures: medische geschiedenis, medicatie- en demografische beoordeling, PiZZ-genotypering, pulmonale röntgenfoto, vitale functies (bloeddruk, polsslag en ademhalingsfrequentie en orale temperatuur), lichamelijk onderzoek (lengte, gewicht, BMI en beoordeling van lichaamssystemen), 12 -lead ECG, fibroscan en magnetische resonantie-elastografie (MRE), spirometrie en diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DLCO).

Patiënten dienen zware lichaamsbeweging en hevig drinken te voorkomen. Ze moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken en mogen geen sperma doneren tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 12 weken na de laatste dosis.

Risico's gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel:

In de lopende eerste studie bij mensen werd het studiegeneesmiddel goed verdragen en werden geen ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) en dosisbeperkende toxiciteiten gerapporteerd. Mogelijke risico's zijn onder meer verergering van emfyseem, een afname van de longfunctie, stimulatie van de expressie van receptoren die leiden tot afgifte van cytokine, ontsteking, reacties op de injectieplaats, verhoogde leverfunctietesten, een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), hepatocellulair carcinoom, milde leverfunctie. toxiciteit en een tijdelijke afname van de beweeglijkheid van het sperma. Al deze risico's zijn controleerbaar en zouden omkeerbaar moeten zijn na stopzetting van het geneesmiddel of zouden mogelijk kunnen worden behandeld.

Risico gerelateerd aan subcutane injectie van het onderzoeksgeneesmiddel:

Deze injectie gaat gepaard met pijn en kan vasovagale reacties, allergische reacties, infecties en bloedingen veroorzaken.

Bloedafname:

Dit kan de patiënt wat ongemak bezorgen en de patiënt kan gedurende enkele dagen blauwe plekken krijgen rond het gebied waar de naald wordt ingebracht. Er kan wat bloeding en vaatschade optreden. Er is een klein risico op verstopping van de bloedvaten, ontsteking en infectie in het gebied waar de naald wordt ingebracht. Sommige mensen worden duizelig als er bloed wordt afgenomen.

Percutane leverbiopsie:

Mildere en meer algemene risico's zijn onder meer pijn en blauwe plekken op de biopsie- of incisieplaats. Ernstigere complicaties zijn onder meer langdurige bloeding vanaf de biopsie- of incisieplaats, inwendige bloeding (waarvoor ziekenhuisopname, transfusie en soms een operatie of een andere procedure nodig kan zijn om het bloeden te stoppen), infectie van de biopsieplaats of incisieplaats die sepsis kan veroorzaken en pneumothorax, hemothorax, of punctie van andere organen. Het risico op ernstige complicaties na een leverbiopsie is ongeveer 1%. De risico's worden geminimaliseerd door de selectie van geschikte proefpersonen aan de hand van geschiktheidscriteria en door de veiligheidsmaatregelen beschreven in de leverbiopsiehandleiding. Het

lage risico op ademhalingsproblemen in de electieve setting van procedurele sedatie en anesthesie wordt geminimaliseerd door de standaardzorgcontrole en de aanwezigheid van een zorgverlener met de kennis en vaardigheden om luchtwegcomplicaties te herkennen en te behandelen.

Voordeel:

Momenteel is er geen behandeling voor AATLD. Niet-klinische onderzoeken geven aan dat belcesiran de progressie van AATLD kan stoppen of zelfs omkeren.

Het risico-batenprofiel van belcesiran is gunstig.

Contactpersonen

Publiek

Dicerna Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Novo Nordisk

Hayden Avenue 75
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Dicerna Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Novo Nordisk

Hayden Avenue 75
Lexington MA 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

6 - Een fase 2-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de ... 2-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 18 tot en met 75 jaar oud tijdens het ondertekenen van de proefpersonen informatieformulier (PIF).
2. Gedocumenteerde diagnose van AATD van het PiZZ type, bevestigd door genotypering. Historische genotyperingsgegevens mogen gebruikt worden, indien beschikbaar.
3. AATLD, met een leverfibrosescore van F1, F2, F3 of F4 op de METAVIR scoresysteem, gedocumenteerd door leverbiopsie bij screening.
4. Postbronchodilator FEV1 > 45% van voorspelde waarde bij screening
5. Deelnemers die op regelmatige basis augmentatietherapie krijgen, en van plan zijn de augmentatietherapie tijdens het onderzoek voor te zetten zijn geschikt om deel te nemen.
6. Geschatte glomulaire filtratiesnelheid bij screening ≥ 60 ml/min/1,73 m² lichaamsoppervlak
7. Niet-rokers (gedefinieerd als niet dagelijks sigaretten te hebben gerookt gedurende tenminste de voorgaande 12 maanden) van wie de niet-rokerstatus bevestigd wordt door cotinine in de urine bij screening EN eventuele rookgeschiedenis langer dan 12 maanden geleden moet < 15 pakjesjaren, inclusief het gebruik van e-sigaretten. Deelnemers mogen nicotinevervanging gebruiken (pleister of kauwgum). Deelnemers met een positieve uitslag van de test van cotinine in urine die veroorzaakt wordt door nicotinevervanging zijn toegestaan om ingeschreven te worden ter beoordeling van de onderzoeker.
8. Man of vrouw
 - Man: een mannelijke deelnemer met een partner die zwanger kan worden moet instemmen met het gebruik van contraceptie tijdens de behandelingsperiode en voor tenminste 12 weken na de laatste dosis van de studieinterventie, zoals beschreven in sectie 10.4.2. van het protocol. Ze mogen ook geen sperma doneren gedurende deze periode. Het gebruik van contraceptie moet in overeenstemming zijn met de lokale voorschriften voor contraceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.
 - Vrouw: Vrouwelijke deelnemers kunnen deelnemen als ze niet zwanger zijn en mogen geen borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zeer effectieve methode van anticonceptie gebruiken, zoals beschreven in sectie 10.4.1 van het protocol.
9. In staat zijn om getekende geïnformeerde toestemming te geven, omvattende de naleving van de vereisten (waaronder toestemming voor het ondergaan van gepaarde leverbiopten) en beperkingen vermeld in het PIF en in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische aandoeningen

1. Een conditie welke, naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van deelnemer of het naleven van het protocol in gevaar kan brengen.
2. Voorgeschiedenis van chronische leverziekte anders dan niet-alcoholische leververvetting met een andere oorzaak dan AATD van het PiZZ type.
3. Child Pughscore B of C
4. Voorgeschiedenis van een enkele ernstige verergering van onderliggende longziekte in het jaar voorafgaand aan randomisatie. Een ernstige verergering is gedefinieerd als een verergering waarbij de patient in het ziekenhuis wordt opgenomen of een bezoek aan de spoedeisende hulp brengt.
5. Voorgeschiedenis van een snelle afname van longfunctie, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
6. Bekend met of vermoeden van drugsmisbruik, als beoordeeld door de onderzoeker.
7. Bekend met of vermoeden van overmatig alcoholgebruik (≥ 21 eenheden alcohol per week bij mannen en ≥ 14 eenheden alcohol per week bij vrouwen; waar een 'eenheid' alcohol gelijk is aan een flesje bier, 115 ml wijn of 30 ml shot sterke drank, zoals gedefinieerd door de Wereld Gezondheidsorganisatie)
8. Een van de volgende: myocardiaal infarct, beroerte, hartfalen classificatie New York Heart Association (NYHA) Class IV, ziekenhuisopname door instabiele angina pectoris or transient ischemische aanval binnen de laatste 90 dagen voor de screeningsdag (V2A) en tussen screening en randomisatie.
9. Voorgeschiedenis van kanker, behalve wanneer de kanker(anders dan in levercellen of longkanker) in volledige remissie is door chemotherapie en zonder extra medische of chirurgische behandelingen binnen de voorafgaande 5 jaar, of behalve als de kwaadaardigheid een adequaat behandelde huidkanker (anders dan melanoom) is, of een oppervlakkige blaastumor, of plaatselijke baarmoederkanker in het voorafgaande jaar.

Eerdere / gelijktijdige behandeling

10. Gebruik van een RNAi-medicijn op elk moment
11. Voorgeschiedenis van een of meer van de volgende reacties op een op oligonucleotide gebaseerde therapie:
 - a. ernstige trombocytopenie (aantal bloedplaatjes $< 100.000 / \text{mm}^3$)
 - b. hepatotoxiciteit, gedefinieerd als alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $> 3 \times$ bovengrens van normaal (ULN) en totaal bilirubine $> 2 \times$ ULN of INR $> 1,5$
 - c. ernstige griepachtige symptomen die leiden tot stopzetting van de behandeling
 - d. plaatselijke huidreactie van de injectie (gradueel ernstig) leidend tot stopzetting van de behandeling
 - e. coagulopathie / klinisch significante verlenging van de stollingstijd

Eerdere / gelijktijdige klinische studie-ervaring

12. Deelname aan een klinische studie waarin ze een studieinterventie hebben ontvangen binnen 4 maanden (of 5 keer de halftijdwaarde, naargelang welke langer is) voor screening

Diagnostische beoordelingen

13. AST en ALT > 5 × ULN bij screening Voor personen met een serumaminotransferaseverhoging > 2 × ULN moet auto-immuunhepatitis worden uitgesloten door middel van de juiste screeningtests, waaronder mogelijk totale IgG- of gammaglobuline waarden en / of serologische markers (antinucleaire antilichamen, anti-gladde spier-antilichamen met een titer van ten minste 1:40, anti-lever /-nier microsomale-1-antilichamen, anti-lever cytosol-antilichaam [anti-LC 1] of anti-oplosbare lever / lever pancreas [anti-SLA / LP] -antilichamen).
14. alkalische fosfatase (ALP) 2 × ULN bij screening
15. Serum AFP-waarde > 100 ng / ml bij screening Als AFP bij screening > ULN maar <100 ng / ml is, komt de deelnemer nog steeds in aanmerking als een leverbeeldonderzoek geen laesies aan het licht brengt
16. Positieve screening op antimitochondriale antilichamen (alleen vereist als primaire biliaire cirrose wordt vermoed)
17. Bloedplaatjes <100.000 / mm³ bij screening
18. internationale genormaliseerde ratio (INR) > 1,6 × ULN bij screening
19. Positieve screening op hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C-virus (HCV) -antilichamen of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) -1 en -2-antilichamen. Als een deelnemer in de afgelopen 3 maanden is getest, kan de medische dossierdocumentatie van deze test worden gebruikt voor de geschiktheid.
- OPMERKING: Bij deelnemers met eerdere behandeling voor hepatitis C met direct werkende HCV-medicatie en seropositiviteit voor HCV, of bij deelnemers met eerdere infectie en spontane resolutie, moet HCV-RNA niet detecteerbaar zijn (ten minste twee negatieve HCV-RNA-tests met een tussenpoos van ten minste 12 weken) , en de HCV-infectie moet > 3 jaar voorafgaand aan de inschrijving zijn verholpen of genezen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 01-09-2022
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2023
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	EUCTR2020-003313-35-NL
CCMO	NL76935.000.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	08-12-2023
Datum resultaten gemeld:	03-10-2024
Totaal aantal deelnemers:	1

Datum eerste publicatie onderzoek
13-09-2024