

# Een open-label verlengingsonderzoek ter beoordeling van de veiligheid op lange termijn van KVD900, een orale plasmakallikreïneremmer, voor behandeling van angio-oedeem aanvallen naar behoefte bij adolescenten en volwassen patiënten met erfelijk angio-oedeem type I of II

Gepubliceerd: 22-08-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505904-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: het beoordelen van de veiligheid van langdurige toediening van KVD900 bij adolescenten en volwassenen...

|                             |                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56365

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

KONFIDENT-S

### Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

## **Synoniemen aandoening**

Erfelijk angio-oedeem; bloedziekte

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** KalVista Pharmaceuticals Ltd

**Overige ondersteuning:** KalVista Pharmaceuticals

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Angio-oedeemaanvallen, Erfelijk angio-oedeem type I of II, KVD900, Plasmakallikreïneremmer

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Het percentage patiënten met ten minste één AE bij adolescente en volwassen patiënten met HAE type I of II die ten minste één dosis IMP hebben ingenomen.

### **Secundaire uitkomstmaten**

PGI-C: Tijd tot begin van symptoomverlichting gedefinieerd als ten minste "een beetje beter" (2 tijdstippen op rij) binnen 12 uur na aanvangsdosis van IMP-toediening.

- PGI-S: Tijd tot eerste incidentie van twee tijdstippen op rij met afname vanaf baseline binnen 12 uur na aanvangsdosis van IMP-toediening.
- PGI-S: Tijd tot resolutie van HAE aanval, gedefinieerd als "geen" binnen 24 uur na de initiële dosis IMP-toediening.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Terugkerende zwelling bij patie\*nten met HAE is voornamelijk een gevolg van overmatige vorming van bradykinine als gevolg van ontregelde plasmakallikrei\*ne-activiteit. Daarom is remming van plasma-kallikrei\*ne-activering naar voren gekomen als een doelwit voor de behandeling van HAE. Behandeling met ecallantide, een specifieke remmer van plasmakallikrei\*ne die subcutaan wordt toegediend, leidde bijvoorbeeld tot significant betere scores voor behandelingsresultaten in vergelijking met placebo. Het is aangetoond dat de orale kleinmoleculige remmer van plasma-kallikrei\*ne berotralstat en het plasma-kallikrei\*ne monoklonale antilichaam lanadelumab het aantal aanvallen bij HAE-patie\*nten verlaagt in vergelijking met placebo, wat de rol benadrukt die plasma-kallikrei\*ne speelt bij deze ziekte. In een reeks niet-klinische experimenten is aangetoond dat KVD900 een selectieve remmer van plasmakallikrei\*ne is. Deze activiteit werd bevestigd in een afgreonde studie (KVD900-101) van KVD900 bij gezonde vrijwilligers met dosisniveaus tot 600 mg. Binnen 1 uur na dosering was de gemiddelde bescherming van de splitsing van kininogeen met hoog molecuulgewicht (HK) >85%. De bescherming werd gedurende 6 uur op >75% gehouden en gedurende 10 uur op >45% bij een dosis van 600 mg. Veertig procent (40%) HK-bescherming wordt bereikt door C1-INH-niveaus die typisch aanwezig zijn in controle9plasma monsters. Het is daarom een plausibele hypothese dat behandeling met een enkele dosis KVD900 600 mg de progressie van HAE-aanvallen kan stoppen. Deze hypothese is getest in een fase 2-studie (KVD900-201) voor de on-demand behandeling van HAE-aanvallen. De studie was een cross-over waarin 53 patie\*nten met ofwel type I of II HAE voltooiden. De resultaten lieten een significant verschil zien tussen 600 mg KVD900 en placebo voor het primaire eindpunt van tijd tot conventionele behandeling en secundaire eindpunten van aanvalsverbetering met behulp van Patient Global Impression of Change (PGI-C), Patient Global Impression of Severity (PGI-S), en een samengestelde visuele analoge schaal (VAS) die de symptomen van de aanval meet. De huidige studie, KONFIDENT-S, is een open-label, multicenter verlengingstudie om de veiligheid op lange termijn van een enkele dosis van 600 mg KVD900 te evalueren (met de optie voor patie\*nten om een tweede dosis onderzoeksmiddel in te nemen om elke aanval te behandelen) bij patie\*nten van 12 jaar of ouder met HAE type I of II. Als secundaire doelstelling wordt ook de werkzaamheid op lange termijn gee\*valueerd. Deze studie zal parallel met KVD900-301 worden uitgevoerd. Adolescenten (12 tot 17 jaar) zullen in deze studie worden opgenomen. Er is een populatie-PK-model gebouwd dat de blootstelling aan KVD900 voorspelde in een simulatiepopulatie van 600 proefpersonen (400 vrouwen en 200 mannen) van 12 tot 17,9 jaar met een lichaamsgewicht varie\*rend van 31,0 tot 93,3 kg. Het farmacokinetische populatiemodel voorspelde dat de totale blootstelling aan KVD900 bij een adolescente populatie (12 tot 17 jaar oud) vergelijkbaar was met die bij gezonde volwassenen voor een enkelvoudige dosis van 600 mg KVD900 in nuchtere toestand.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505904-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: het beoordelen van de veiligheid van langdurige toediening van KVD900 bij adolescente en volwassen patiënten met HAE type I of II.

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de werkzaamheid op lange termijn van KVD900 bij de behandeling van aanvallen bij adolescente en volwassen patiënten met HAE type I of II.
- Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van KVD900 bij gebruik als kortetermijnprofylaxe bij adolescente en volwassen patiënten met HAE type I of II.

## **Onderzoeksopzet**

KONFIDENT-S is een open-label, multicenter verlengingsonderzoek om de veiligheid op lange termijn van KVD900 te evalueren bij patiënten van 12 jaar of ouder met HAE type I of II.

Dit onderzoek zal poliklinisch worden uitgevoerd en omvat bezoeken aan de kliniek of aan huis en telebezoeken. Een tele-bezoek kan plaatsvinden via een telefoongesprek of via een interactief audio/videosysteem. De maximale duur van deze studie voor individuele patiënten zal 2 jaar zijn.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

• KVD900 300 mg filmomhulde tablet. • Onderzoeksmiddel wordt verpakt in een doos met 4 lades met 6 tabletten (elk 300 mg) in elke lade. Herbevoorrading vindt plaats op basis van behoefte. • Voor de on-demand behandeling van HAE-aanvallen zullen patiënten elke aanval behandelen met een enkele dosis van 2 x 300 mg (600 mg totaal) KVD900. Een tweede dosis is toegestaan als er minimaal 3 uur na de eerste dosis tussen zit in gevallen waarin de symptomen aanhouden zonder verbetering. • Voor kortdurende profylaxe voorafgaand aan het ondergaan van chirurgische, tandheelkundige of medische procedures, mogen patiënten maximaal 3 doses KVD900 in een periode van 24 uur innemen. • In dit onderzoek zijn geen IMP-dosisaanpassingen toegestaan, behalve voor de in het protocol toegestane dosering voor kortdurende profylaxe.

## **Inschatting van belasting en risico**

Van proefpersonen wordt verwacht dat zij de beoordelingen en tests ondergaan zoals beschreven in tabel 1 van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografische en medische geschiedenis, ECG, vragenlijst, bloed- en urinetests, zwangerschapstesten bij vrouwen die zwanger kunnen worden en het invullen van eDiary.

Het onderzoeksmiddel is een niet-geregistreerde medicatie. Mogelijke bekende bijwerkingen worden beschreven in de Onderzoekersbrochure en patiënteninformatie en kunnen ook tijdens dit onderzoek optreden. Ook bestaat het risico dat onbekende bijwerkingen optreden en bestaat de kans dat de behandeling niet aanslaat bij de patiënt.

De KONFIDENT-S-studie wordt geacht een positieve baten-risicoverhouding te

hebben.

## Contactpersonen

### Publiek

KalVista Pharmaceuticals Ltd

Porton Science Park, Bybrook Road, Porton Down -  
Salisbury SP4 0BF  
GB

### Wetenschappelijk

KalVista Pharmaceuticals Ltd

Porton Science Park, Bybrook Road, Porton Down -  
Salisbury SP4 0BF  
GB

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

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

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten kunnen overstappen van KVD900-301.

1) Bevestigde diagnose van HAE type I of II op elk moment in de medische

geschiedenis

- 2) Patiënt heeft ten minste 2 gedocumenteerde HAE-aanvallen gehad binnen 3 maanden voorafgaand aan het inschrijvingsbezoek.
- 3) Als een patiënt een langdurige profylactische behandeling krijgt met een van de in het protocol toegestane behandelingen, moet deze gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan het inschrijvingsbezoek een stabiele dosis en een stabiel regime hebben gebruikt.
- 4) Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 12 jaar en ouder.
- 5) Patiënten moeten voldoen aan de anticonceptie-eisen.
- 6) Patiënten moeten proeftabletten in hun geheel kunnen doorslikken.
- 7) Patiënten, zoals beoordeeld door de onderzoeker, moeten in staat zijn om onderzoeksmedicatie op de juiste manier te ontvangen en op te slaan, en in staat zijn om het eDagboek te lezen, te begrijpen en in te vullen.
- 8) De onderzoeker is van mening dat de patiënt bereid en in staat is om zich aan alle protocol-vereisten te houden.
- 9) Patiënt geeft ondertekende schriftelijke toestemming of instemming (indien van toepassing). Een ouder of LAR (wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger) moet indien nodig ook ondertekende schriftelijke toestemming verstrekken.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- 1) Gestopt met de KVD900-301-studie wegens niet-naleving, intrekking van toestemming of veiligheid.
- 2) Aanwezigheid van veiligheidsproblemen die deelname aan de open-label studie zouden uitsluiten, zoals bepaald door de onderzoeker.
- 3) Elke gelijktijdige diagnose van een andere vorm van chronisch angio-oedeem, zoals verworven C1-remmerdeficiëntie, HAE met normale C1-INH (voorheen bekend als HAE type III), idiopathisch angio-oedeem of angio-oedeem geassocieerd met urticaria.
- 4) Een klinisch significante voorgeschiedenis van slechte respons op bradykininereceptor-2 (BR2)-blokker, C1-INH-therapie of plasmakallikreinremmertherapie voor de behandeling van HAE, naar de mening van de onderzoeker.
- 5) Gebruik van verzwakte androgenen (bijv. stanozolol, danazol, oxandrolon, methyltestosteron, testosteron) of antifibrinolytica (bijv. tranexaminezuur) binnen 28 dagen voorafgaand aan het inschrijvingsbezoek.
- 6) Gebruik van ACE-remmers binnen 7 dagen voorafgaand aan het inschrijvingsbezoek.
- 7) Alle oestrogeenbevattende medicijnen met systemische absorptie (zoals orale anticonceptiva inclusief ethinylestradiol of hormonale substitutietherapie) binnen 7 dagen voorafgaand aan het inschrijvingsbezoek.
- 8) Ontoereikende orgaanfunctie, inclusief maar niet beperkt tot:
  - a) Alanine-aminotransferase (ALT)  $>2 \times$  ULN
  - b) Aspartaataminotransferase (AST)  $>2 \times$  ULN
  - c) Bilirubine direct  $>1,25 \times$  ULN
  - d) INR  $>1,2$
  - e) Klinisch significante leverfunctiestoornis gedefinieerd als een Child-Pugh B of C
- 9) Elke klinisch significante comorbiditeit of systemische disfunctie die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt door deelname aan het onderzoek in gevaar zou brengen.
- 10) Geschiedenis van

middelenmisbruik of afhankelijkheid die de voltooiing van het onderzoek zouden belemmeren, zoals vastgesteld door de onderzoeker. 11) Bekende overgevoeligheid voor KVD900 of voor e\*e\*n van de hulpstoffen. 12) Deelname aan een gentherapiebehandeling of proef voor HAE. 13) Deelname aan een interventioneel klinisch onderzoek, inclusief een onderzoek naar een COVID-19-vaccinonderzoek, binnen 4 weken na de laatste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel voorafgaand aan het inschrijvingsbezoek. 14) Elke zwangere of borstvoeding gevende patie\*nt.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 3                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 26-07-2023            |
| Aantal proefpersonen:   | 8                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Registratie:    | Geen registratie |
| Soort:          | Geneesmiddel     |
| Merknaam:       | Sebetralstat     |
| Generieke naam: | KVD900           |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

|                     |                                            |
|---------------------|--------------------------------------------|
| Datum:              | 22-08-2022                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                           |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 13-10-2022                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                           |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 15-04-2023                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) |
|                     | Kamer G4-214                               |
|                     | Postbus 22660                              |
|                     | 1100 DD Amsterdam                          |
|                     | 020 566 7389                               |
|                     | mecamc@amsterdamumc.nl                     |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 12-06-2023                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) |
|                     | Kamer G4-214                               |
|                     | Postbus 22660                              |
|                     | 1100 DD Amsterdam                          |
|                     | 020 566 7389                               |
|                     | mecamc@amsterdamumc.nl                     |
| Goedgekeurd WMO     |                                            |
| Datum:              | 19-07-2023                                 |
| Soort:              | Amendement                                 |
| Toetsingscommissie: | MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) |

Kamer G4-214  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
020 566 7389  
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-08-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
020 566 7389  
mecamc@amsterdamumc.nl

## 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                    |
|----------|-----------------------|
| CTIS     | CTIS2023-505904-41-00 |

**Register**

EudraCT

CCMO

**ID**

EUCTR2021-001176-42-NL

NL80192.018.22