

Fase 1/2-studie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van NTLA-2002 bij volwassenen met hereditair angio-oedeem (HAE)

Gepubliceerd: 30-07-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512317-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doelstelling voor fase 1 Primair • Beoordeling van de veiligheid van NTLA-2002 en identificatie van de dosering(en) voor gebruik...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54405

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NTLA-2002 bij volwassenen met hereditair angio-oedeem (HAE)

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

hereditair angio-oedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Intellia Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Commercial Study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HAE, hereditair angio-oedeem, Intellia, NTLA-2002

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten voor fase1:

- De veiligheid en verdraagbaarheid zoals vastgesteld aan de hand van ongewenste voorvallen (AE*s)
- Dosislimiterende toxiciteiten (DLT*s)

Eindpunten voor fase 2

- Aantal HAE-aanvallen maand (volgens HAE Attack Assessment and Reporting

Procedure - zie paragraaf 10.3),

Weken 1 tot 16

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1:

- afwijking ten opzichte van baseline van de totale prekallikreïne/
kallikreïnespiegel in plasma
- meten van plasma- en urineconcentraties van DMG-PEG2k, LP000001, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (regelmatig onderbroken korte palindroomherhalingen) (CRISPR)/CRISPR-geassocieerd eiwit 9 (Cas9)

boodschapper-ribonucleïnezuur (mRNA) en single-guide RNA (sgRNA)

Verkennd

- aantal HAE-aanvallen per maand (volgens de HAE Attack Assessment and Reporting Procedure - zie paragraaf 10.3) en aantal HAE-aanvallen waarvoor acute therapie nodig was per maand (weken 1 tot 16, weken 5 tot 16)
- incidentie en titer van antigeenmiddel-antilichamen (ADA) tegen NTLA-2002 en anti-Cas9-eiwitantilichamen
- afwijking ten opzichte van baseline van de kallikreïne-activiteit

Fase 2:

- veiligheid en verdraagbaarheid zoals vastgesteld aan de hand van ongewenste voorvallen (AE*s)
- aantal HAE-aanvallen per maand (volgens de HAE Attack Assessment and Reporting Procedure - zie paragraaf 10.3) (weken 5 tot 16) en aantal HAE-aanvallen waarvoor acute therapie nodig was per maand (weken 1 tot 16, weken 5 tot 16)
- aantal matige of ernstige HAE-aanvallen per maand (weken 5 tot 16)
- Verandering ten opzichte van baseline van het prekallikreïne/kallikreïne eiwit niveau in het totale plasma
- plasma- en urineconcentraties van DMG-PEG2k, LP000001, Cas9 mRNA en sgRNA

Verkennd

- incidentie en titer van ADA tegen NTLA-2002 en anti-Cas9-eiwit-antilichamen
- afwijking ten opzichte van baseline van het gebruik van on-demand

HAE-medicatie voor aanvallen (weken 1-16, weken 5-16)

- afwijking ten opzichte van baseline van het gezondheidszorggebruik voor

HAE-aanvallen (weken 1 tot 16, weken 5 tot 16)

- afwijking ten opzichte van baseline van de levenskwaliteit (QoL)-parameters

zoals bepaald aan de hand van de MOXIE angio-oedeem QoL-score EQ-5D-5L en WPAI-GH.

- afwijking ten opzichte van baseline van de kallikreïne-activiteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Erfelijk angio-oedeem (HAE) is een zeldzame, autosomaal dominante genetische aandoening die wordt gekenmerkt door ernstige terugkerende en onvoorspelbare ontstekingsaanvallen in verschillende organen en weefsels van het lichaam, die pijnlijk, slopend en levensbedreigend kunnen zijn. Wanneer een persoon HAE heeft, betekent dit dat ze zijn geboren met een mutatie op het Serping 1-gen, waardoor een haploinsufficiëntie van C1INH-eiwitactiviteit ontstaat. Deze mutatie veroorzaakt de productie van abnormale PKK, wat op zijn beurt een abnormale toename veroorzaakt van een eiwit genaamd "bradykinine", dat verantwoordelijk is voor de symptomen van HAE. NTLA-2002 is ontwikkeld om mogelijk HAE te behandelen, door het KLKB1-gen in de lever uit te schakelen. NTLA 2002 bestaat uit een CRISPR/Cas9-genbewerkingssysteem, dat het KLKB1-gen in DNA kan uitschakelen. Omdat het KLKB1-eiwit in de lever wordt geproduceerd, is NTLA-2002 verpakt in "lipide nanodeeltjes" (LNP) die NTLA-2002 rechtstreeks in de lever kunnen afleveren en andere organen en weefsels kunnen vermijden. Als er voldoende kopieën van het abnormale KLKB1-gen uit de lever worden verwijderd, stopt de productie van PKK, wat de overmatige opbouw van bradykinine stopt. Als gevolg van deze verlaagde bradykinine kunnen ook de symptomen van HAE-ziekte worden verminderd.

NTLA-2002 is een onderzoeksgeneesmiddel dat wordt bestudeerd als een mogelijke nieuwe behandeling voor HAE en deze studie zal de effecten van NTLA-2002 bij patiënten met HAE onderzoeken. De doelen van deze studie zijn:

- Evaluer hoe veilig en goed verdragen verschillende doses NTLA-2002 zijn bij

patiënten met HAE.

- Evalueer hoeveel en hoe snel NTLA-2002 in het bloed wordt opgenomen en vervolgens wordt afgebroken of uit het lichaam wordt geëlimineerd.
- Evalueer het effect van NTLA-2002 op HAE-aanvallen.
- Beoordeel de immuunrespons van het lichaam op NTLA-2002
- Evalueer veranderingen in het gebruik van on-demand HAE-medicatie en in de gezondheidszorg voor HAE-aanvallen

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512317-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doelstelling voor fase 1

Primair

- Beoordeling van de veiligheid van NTLA-2002 en identificatie van de dosering(en) voor gebruik in fase 2

Secundair

- De beoordeling van de FD van NTLA-2002
- De beoordeling van de FK van NTLA-2002

Verkenkend

- Beoordeling van het effect van NTLA-2002 op HAE-aanvallen
- Beoordeling van de immuunrespons op NTLA-2002
- Beoordeling van andere PD-parameters voor NTLA-2002

Doelstelling voor fase 2

Primair

- Beoordeling van het effect van NTLA-2002 op HAE-aanvallen

Secundair

- De beoordeling van de veiligheid van de geselecteerde dosis/doses NTLA 2002
- De beoordeling van andere metingen van het effect van NTLA-2002 op HAE-aanvallen
- De beoordeling van de FD van NTLA-2002
- De beoordeling van de FK van NTLA-2002

Verkenkend

- De beoordeling van de immuunrespons op NTLA-2002
- De beoordeling van ziektegerelateerde uitkomsten
- Beoordeling van de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten
- De beoordeling van andere FD-bepalingen van NTLA-2002

Onderzoekopzet

De studieopzet bestaat uit 2 delen: fase 1 en fase 2. Het fase 1-gedeelte van deze studie bestaat uit een open-label opzet met een enkelvoudige oplopende dosis met maximaal 30 proefpersonen met hereditair angio-oedeem (HAE) type I en II ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD). De analyse en beoordeling van de fase 1-gegevens zullen worden gebruikt om tot 2 veilige, actieve en mogelijk werkzame doses te identificeren die verder zullen worden bestudeerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde vervolgstudie (fase 2) bij niet meer dan 25 proefpersonen met HAE type I of type II om het verband tussen de NTLA-2002-dosis, het primaire beoogde PD-effect, namelijk de afname van het totale prekallikreïne/kallikreïne eiwit, de veiligheid en de therapeutische activiteit beter te kunnen beoordelen. Samen zullen de 2 delen van deze studie worden gebruikt om de optimale biologische dosis (OBD) voor toekomstige studies te identificeren en te bevestigen. De OBD is een dosis met bewezen veiligheid en verdraagbaarheid die een maximale klinisch betekenisvolle afname van het aantal HAE-aanvallen bereikt. De screeningperiode duurt niet langer dan 42 dagen voor proefpersonen in fase 1 en niet langer dan 56 dagen in fase 2. Proefpersonen worden gedurende ongeveer 6 uur na de behandeling continu geobserveerd. Zowel voor fase 1 als voor fase 2 zal de primaire observatieperiode 16 weken duren, gevolgd door een langdurige observatieperiode van 88 weken (in totaal 104 weken observatie na behandeling). Sommige studiebezoeken kunnen buiten het studiecentrum plaatsvinden (zie Procedureschema [paragraaf 1.3]). Mogelijkheden voor deze bezoeken zijn bijvoorbeeld telefonische contacten, beoordelingen door medisch personeel bij de proefpersoon thuis of een beoordeling door de huisarts van de proefpersoon. Fase 2 zal maximaal 25 proefpersonen in hoogstens 3 groepen includeren, waaronder tot 2 groepen behandeld worden met verschillende doseringen NTLA-2002 en 1 groep behandeld wordt met een zoutoplossing-placebo. De voor fase 2 geselecteerde doseringen NTLA-2002 zijn doses waarvan in fase 1 is vastgesteld dat ze veilig zijn en goed worden verdragen, leiden tot een afname van ten minste 60% van de gemiddelde bepalingen van het prekallikreïne/kallikreïne eiwit van baseline tot nadir en met een bewezen daling van het aantal HAE-aanvallen. Indien 2 doseringsniveaus worden voorgesteld, zou de lagere dosering de minimumdosis zijn waarmee waarschijnlijk een 60% afname van de kallikreïne eiwit in week 4 wordt bereikt bij de typische (gemiddelde) proefpersoon. Het aanbevolen hogere doseringsniveau zou de minimumdosis zijn waarmee in week 4 bij 90% van de proefpersonen waarschijnlijk een 60% afname van het kallikreïne eiwit kan worden bereikt. Acute medicatie om angio-oedeemaanvallen te behandelen, kan worden gebruikt tijdens de volledige studieperiode. Na de primaire observatieperiode van 16 weken kunnen proefpersonen, naar goeddunken van de onderzoeker, ook een andere therapie starten om hun HAE te behandelen. Na bepaling van de OBD in fase 2 kunnen proefpersonen die in fase 1 of 2 een lagere dosis dan de OBD kregen, een enkele vervolgdosis aangeboden krijgen van de OBD. Proefpersonen die placebo kregen, wordt een enkele OBD-dosis aangeboden, nadat alle proefpersonen de beoordelingen van week 16 hebben afgerond (of de studie vóór de beoordelingen van week 16 hebben verlaten) en de

blinding van het onderzoek is opgeheven. Proefpersonen die voor deze opties kiezen, moeten vanaf de toediening het procedureschema opnieuw opstarten. Gedetailleerde informatie voor dergelijke proefpersonen die de eindpunten voor de vervolgdosis, geschiktheidscriteria en daaropvolgende beoordelingen beschrijft, is gebaseerd op studiedata en wordt verstrekt in een afzonderlijk document alvorens de proefpersonen een vervolgdosis krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet-klinisch: Geïnformeerde toestemming Ontvangst van opname-/uitsluitingscriteria
Demografische gegevens en medische geschiedenis Gelijktijdig gebruik van medicijnen
Geschiedenis van HAE-aanvallen 3 vragenlijsten invullen over de kwaliteit van leven
Bijwerkingen Klinisch: Fysiek onderzoek Vitale functies Gefocuste PE HBV- en HCV-serologieën C1-INH veiligheidslaboratoriumtests Geneesmiddeltoediening: een infusie van 250 ml gedurende 4 uur. PK/PD/Biomarker/Immunogeniciteitsbeoordelingen

Inschatting van belasting en risico

De risico's die aan deze studie zijn verbonden, zijn zorgvuldig beoordeeld in dierstudies en in fase 1 van deze studie bij volwassenen met HAE. Volwassenen met HAE kregen NTLA-2002 in een dosis van 25, 50 of 75 mg.

Op basis van de onderzoeken met NTLA-2002 en veiligheidsinformatie van andere soorten geneesmiddelen voor menselijk gebruik die lipide nanodeeltjes bevatten, zijn de volgende risico's geïdentificeerd:

- Infusiegerelateerde reacties: reacties gerelateerd aan de intraveneuze infusie van het onderzoeksgeneesmiddel zijn waargenomen bij patiënten die NTLA-2002 kregen. Dit kunnen tekenen en symptomen zijn zoals koorts, koude rillingen, lage of hoge bloeddruk, blozen, buikpijn, hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, zweten, langzame of snelle hartslag, huiduitslag en/of kortademigheid, en kunnen optreden tijdens de infusie, of kort na infusie. Deze reacties kunnen samen voorkomen met de symptomen van een allergische reactie, waaronder netelroos en piepende ademhaling. Mensen met HAE lopen mogelijk een verhoogd risico op een HAE-aanval tijdens een medische procedure, inclusief de intraveneuze infusie van onderzoeksgeneesmiddelen. Uw arts zal met u bespreken wat de beste manier is om u voor te bereiden op een HAE-aanval op het moment van de infusie en kan u aanraden om een C1-remmer in te nemen voorafgaand aan de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel.

Andere mogelijke risico's van NTLA-2002 zijn onder meer:

- Verhoogde leverenzymen (wat een teken kan zijn van ontsteking of schade aan de cellen in de lever).
- Verhoogd risico op trombose (vorming van een bloedstolsel).
- Verminderd vermogen om bloedstolsels te vormen en bloedingen te stoppen.
- Onbedoelde blijvende veranderingen in uw DNA. Het onderzoeksgeneesmiddel (NTLA-2002) is ontworpen om specifieke, blijvende veranderingen aan te brengen op een specifieke plaats in uw genetisch materiaal (KLKB1-gen). Eerdere laboratoriumstudies met het studiegeneesmiddel, in menselijke cellen en met

hogere doseringen dan in dit onderzoek gegeven, hebben aangetoond dat toediening van dit geneesmiddel ook op andere plaatsen in je DNA blijvende genetische veranderingen kan veroorzaken. We weten niet of er in het kader van dit onderzoek ook een kans bestaat dat er op andere plekken in uw DNA veranderingen optreden. We kunnen in ieder geval niet uitsluiten dat dit gebeurt. Veranderingen in je DNA kunnen ernstige gevolgen hebben, zoals een grotere kans op kanker. Alle studiedeelnemers met NTLA-2002 en gerelateerde aggregaties worden verzocht om gedurende 15 jaar na ontvangst van het onderzoeksgeneesmiddel deel te nemen aan vervolgonderzoeken.

Allergische reacties zijn altijd mogelijk bij een geneesmiddel dat u nog niet eerder heeft gebruikt. Ernstige allergische reacties kunnen levensbedreigend zijn. Symptomen van een allergische reactie kunnen zijn:

- o huiduitslag, jeuk
- o niezen of loopneus
- o zwelling van het gezicht, de tong of de keel
- o buikpijn of diarree
- o moeilijke ademhaling (piepende ademhaling)
- o onregelmatige of snelle hartslag
- o zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen
- o aanvallen.

Het geneesmiddel dat we onderzoeken, kan ook bijwerkingen hebben waarvan we op dit moment niet op de hoogte zijn.

Contactpersonen

Publiek

Intellia Therapeutics, Inc.

Erie St 40
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Intellia Therapeutics, Inc.

Erie St 40
Cambridge MA 02139
US

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)

Mogelijke goedkeuring van protocolafwijkingen van rekruterings- en inschrijvingscriteria, ook ontheffingen of vrijstellingen van het protocol genoemd, is niet toegestaan. Deelnemers komen alleen in aanmerking voor deelname aan de studie als aan alle volgende criteria is voldaan:

1. Proefpersonen ≥ 18 jaar op het moment van ondertekening van het formulier met patiënteninformatie voor deelname aan het onderzoek.
2. Gedocumenteerde diagnose van HAE (type I of II) bevestigd door laboratoriummetingen van functioneel C1-INH- en C1-INH-concentraties:
 - a. voor HAE type I: zowel functioneel C1-INH niveau EN C1-INH concentratie moeten $<50\%$ van de normale waarden bedragen (of volgens de lokale normen)
 - b. voor HAE type II: functioneel C1-INH niveau moet $<50\%$ van de normale waarde bedragen (of volgens de lokale normen); C1-INH concentratie moet normaal zijn of hoger dan normaal.

C1-INH metingen tijdens de screening in een centraal of geaccrediteerd lokaal laboratorium of eerder gedocumenteerde resultaten van een geaccrediteerd lokaal laboratorium kunnen gebruikt worden om geschiktheid te bevestigen. Indien frequent gebruik van C1-INH voor de preventie of behandeling van HAE-aanvallen de interpretatie van C1-INH metingen bemoeilijkt, kan genetisch onderzoek naar bekende varianten van het SERPING1-gen in een lokaal laboratorium worden gebruikt ter bevestiging van geschiktheid in overleg met de opdrachtgever.

3. Door de onderzoeker bevestigde aanvallen (volgens bijlage 3 in paragraaf 10.3):
 - a. Alleen fase 1: proefpersonen moeten een door de onderzoeker bevestigde en gedocumenteerde voorgeschiedenis van minstens 3 HAE-aanvallen in de afgelopen 3 maanden (90 dagen) hebben vanaf de start van de screening.
 - b. Alleen fase 2: proefpersonen moeten een door de onderzoeker bevestigde en gedocumenteerde voorgeschiedenis van minstens 3 HAE-aanvallen in de afgelopen 3 maanden (90 dagen) hebben om te kunnen deelnemen aan de

screening/inlooperperiode. Ze moeten ook een door de onderzoeker bevestigde en gedocumenteerde voorgeschiedenis van minstens 2 HAE-aanvallen hebben tijdens de screening/inlooperperiode van maximaal 8 weken (tot 56 dagen) (of minstens 3 om in aanmerking te komen voor vroege inclusie en randomisatie).

c. Alleen voor Nederland: Zowel voor fase 1 als fase 2 moeten de HAE-aanvallen bij proefpersonen onvoldoende gecontroleerd zijn geweest, volgens het oordeel van de onderzoeker, terwijl ze ten minste één voorafgaand profylaxeregime ontvingen of de proefpersoon moest stoppen met of ongeschikt geacht worden voor profylactische geneesmiddelen.

4. Alleen fase 2: Proefpersonen moeten ermee instemmen zich te onthouden van het gebruik van profylactische geneesmiddelen vanaf 5 halfwaardetijden vóór het begin van de screening/inlooperperiode tot het einde van de primaire observatieperiode van 16 weken. De onderzoeker dient te bevestigen dat dit medisch aanvaardbaar is en geen overmatig veiligheidsrisico's meebrengt voor de patiënt. Zie paragraaf 10.2 voor een lijst van profylactische medicatie, halfwaardetijden en aanbevolen wash-out periode.

5. Proefpersonen moeten toegang hebben tot en in staat zijn om gebruik te maken van ≥ 1 acuut geneesmiddel(en) om aanvallen van angio-oedeem te behandelen.

6. Proefpersonen moeten voldoen aan de volgende laboratoriumcriteria tijdens de screening:

a. aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) en totale bilirubine (zie de uitzondering voor het syndroom van Gilbert hieronder) $\leq$ bovengrens van normaal (ULN) bij de screening.

b. voor proefpersonen met een voorgeschiedenis van het syndroom van Gilbert, totale bilirubine $\leq 2 \times$ ULN bij de screening.

c. Serum creatinine is $<$ ULN of proefpersonen met een serum creatinine boven de ULN kunnen worden opgenomen als de geschatte glomerulaire infiltratiesnelheid (eGFR) > 60 ml/min/1,73 m² is, zoals gemeten door de Modification of Diet in Renal Disease formule bij de screening.

d. aantal bloedplaatjes ≥ 100.000 cellen/mm³ bij de screening.

e. binnen het referentiebereik van of met een door de hoofdonderzoeker (PI) bepaalde klinisch niet-significante partiële tromboplastinetijd (aPTT), internationale genormaliseerde ratio (INR), fibrinogeen- en d-dimeerspiegel bij de screening.

7. Mannelijke proefpersonen met vruchtbare partners moeten akkoord gaan om een condoom te gebruiken vanaf het tijdstip waarop geïnformeerde toestemming wordt verleend en gedurende 4 maanden na de toediening van het studiegeneesmiddel.

8. Mannelijke proefpersonen moeten ermee instemmen om gedurende 4 maanden na toediening van het studiegeneesmiddel geen sperma te doneren. Deze periode kan worden verlengd tot na de 4 maanden als spermadonatie gecontra-indiceerd is op basis van landspecifieke richtlijnen.

9. Vrouwelijke vruchtbare proefpersonen moeten ermee instemmen om een door het protocol gespecificeerde zeer doeltreffende methode van anticonceptie te gebruiken (zie paragraaf 10.5) vanaf het moment waarop de geïnformeerde toestemmingsprocedure is afgerond tot 12 maanden na toediening van de laatste dosis van het studiegeneesmiddel. Dit is niet vereist voor vrouwelijke proefpersonen die ofwel:

- a. Postmenopauzaal zijn (bepaald als geen menstruatie hebbende gedurende 12 maanden zonder een andere medische oorzaak) voorafgaand aan de screening. Ook minstens 2 hoge metingen van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik kunnen worden gebruikt om een postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen met minder dan 12 maanden amenorroe en die geen hormonale anticonceptie of hormonale substitutietherapie gebruiken; OF
 - b. Minstens 1 maand voorafgaand aan de screening chirurgisch steriel zijn (d.w.z. hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie).
10. Proefpersonen moeten ermee instemmen om niet deel te nemen aan een andere interventionele studie voor de duur van deze studie.
11. Proefpersonen moeten in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te verlenen.
12. Alleen voor Frankrijk: volwassenen die onder voogdij staan, worden niet in staat geacht geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers komen niet in aanmerking voor deelname aan de studie als aan een van de volgende criteria is voldaan:

- 1. Gebruik van ecallantide vanaf 1 week vóór de start van de screening tot en met de primaire observatieperiode van 16 weken.
- 2. Gebruik van C1-esteraseremmer (C1-INH) voor HAE binnen 5 halfwaardetijden van het middel vóór aanvang van de fase 2 screening/inlooperperiode, d.w.z. dat een wash-out van 24 uur is vereist vooraleer de screening/inlooperperiode kan beginnen na het gebruik van gezuiverd C1-INH (ruconest) afkomstig van konijn en een wash-out van 4 dagen vóór de aanvang van de screening/inlooperperiode na het gebruik van humaan gezuiverd C1-INH (berinert). Opmerking: tijdens de screening/inlooperperiode kan C1-INH worden gebruikt om een acute HAE-aanval te behandelen.
- 3. Gelijktijdige diagnose van elk ander type terugkerend angio-oedeem, inclusief verworven of idiopathisch angio-oedeem.
- 4. Proefpersonen met een bekende overgevoeligheid voor een van de lipide nanodeeltjescomponenten (LNP) (of de hulpstoffen daarvan) of die eerder LNP hebben gekregen en die behandelingsgerelateerde klinisch significante laboratoriumafwijkingen of bijwerkingen ervaarden zoals hieronder vermeld:
 - a. ALAT of ASAT $> 3 \times$ ULN indien baseline normaal was of $> 3 \times$ baseline indien baseline boven de normale waarde lag.
 - b. INR, aPTT of d-dimeer $> 1,5 \times$ ULN indien baseline normaal was of $> 1,5 \times$ baseline indien baseline boven de normale waarde lag.
 - c. Elk aan de LNP-behandeling gerelateerd AE dat is geclassificeerd als CTCAE graad 3 of hoger.
 - d. Een infuusreactie (IRR) op een LNP bevattend product (of hulpstoffen) waarvoor behandeling of stopzetting van het infuus vereist is; OPMERKING: tragere toediening van het infuus om een IRR te verzachten, wordt niet als

exclusief beschouwd.

e. Elk aan de LNP-behandeling verbonden AE dat volgens het oordeel van de onderzoeker als exclusief moet worden beschouwd.

5. Blootstelling aan angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of oestrogeen bevattende geneesmiddelen met systemische absorptie binnen 90 dagen voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel.

6. Niet in staat of niet bereid om het vereiste medicatieregime voorafgaand aan de behandeling te volgen.

7. Vrouwelijke vruchtbare proefpersonen worden uitgesloten van de studie als ze:

a. borstvoeding geven of van plan zijn om borstvoeding te geven gedurende de behandeling en gedurende nog eens 12 maanden na toediening van de laatste dosis van het studiegeneesmiddel.

b. een positieve zwangerschapstest hebben bij de screening en/of het bezoek op dag 1.

8. Gebruik van antitrombotica anders dan aspirine (bijv. warfarine, dabigatran, apixaban) binnen 14 dagen voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel.

9. Voorgeschiedenis van trombofilie of positieve genetische test voor factor V Leiden en/of protrombine 20210.

10. Voorgeschiedenis van cirrose.

11. Bekende of vermoedelijke systemische virale, parasitaire of schimmelinfectie inclusief coronavirusziekte (COVID-19) of antibiotica gekregen voor bacteriële infectie binnen 14 dagen voorafgaand aan de screening.

12. Voorgeschiedenis van hepatitis B- of C-infectie of positieve hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg) of hepatitis C-virusantilichaam (HCVAb)-test bij de screening.

13. Voorgeschiedenis van een humaan immunodeficiëntievirus (hiv) positieve status.

14. Een eerdere lever-, hart- of andere solide orgaantransplantatie of beenmergtransplantatie of verwachte transplantatie binnen 1 jaar na de screening. Opmerking: een voorgeschiedenis van of een geplande hoornvliestransplantatie is niet uitsluitend.

15. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik tijdens de 3 jaar die de screening voorafgaan.

16. Elke aandoening, laboratoriumafwijking, psychosociale stress veroorzakende factor, gedragspatroon of andere reden die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon nadelig zou kunnen beïnvloeden, de beoordeling van studieresultaten zou kunnen verslechteren of de naleving van de studievoorwaarden zou kunnen beletten.

17. Niet bereid om de studieprocedures te volgen, inclusief de opvolging zoals gespecificeerd in het protocol of niet bereid om volledig samen te werken met de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-04-2022
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2024
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
CTIS	CTIS2024-512317-40-00
EudraCT	EUCTR2021-001693-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05120830
CCMO	NL78549.000.21