

Een fase 2/3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multi-center-, internationaal onderzoek ter evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van OxabactTM voor reductie van oxalaat in de urine bij patiënten met Primaire Hyperoxalurie.

Gepubliceerd: 18-09-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair doel:Evaluatie van de doeltreffendheid van OxabactTM voor reductie van oxalaat in de urinespiegel vanaf de baseline tot week 24 bij patiënten met Primaire Hyperoxalurie (PH).Secundaire doelen:Evaluatie van:* Percentage patiënten dat in week...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31288

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Phoenix studie.

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Primaire Hyperoxalurie (PH)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: OxThera Inc.

Overige ondersteuning: Bedrijf: OxThera Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Oxabact™, Primaire Hyperoxalurie (HP), urine oxaalzuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor doeltreffendheid is het percentage van de wijziging in oxalaat in de urine (gemeten als mmol/1,73 m² /dag) tussen de baseline en week 24 (dag 168).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor doeltreffendheid zijn:

- * Percentage patiënten dat in week 24 een reductie van 20% of meer heeft in oxalaat in de urine in vergelijking met de waarde aan de baseline
- * Percentage van de wijziging in oxalaat in de urine (gemeten als de verhouding molair oxalaat op kreatinineratio) tussen de baseline en week 24 (dag 168)
- * Percentage van de wijziging in oxalaat in de urine (gemeten als mmol/1,73 m²/dag en de verhouding molair oxalaat op creatinineratio) tussen de baseline en week 12
- * Percentage van de wijziging in oxalaat in de urine (gemeten als mmol/1,73 m²/dag en de verhouding molair oxalaat op kreatinineratio) tussen de baseline en het gemiddelde van week 12 en week 24
- * Reductie van supersaturatie van calciumoxalaat in de urine tussen de baseline

en week 24

- * Reductie van oxalaat in de urinespiegel tussen de baseline en week 24 in 2 deelgroepen van patiënten gedefinieerd door GFR > 80 ml/min. , gecorrigeerd voor 1,73 m² lichaamsoppervlak (normale nierfunctie) en < 80 ml/min. genormaliseerd tot 1,73 m² BSA (lichte tot matige vermindering van de nierfunctie)
- * Oxalaat in de plasmaspiegel in week 12 en 24 en correlatie met oxalaat in de urine op deze tijdstippen.
- * Frequentie van bijwerkingen en afwijkende laboratorium uitslagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire Hyperoxalurie is een metabole stoornis die wordt gekenmerkt door excessieve endogene productie van oxaalzuur in de lever. Het oxaalzuur verlaat via de urine het lichaam, maar veroorzaakt de vorming van nierstenen door neerslag als calciumoxalaat. De ziekte is aangeboren en kan reeds vanaf de vroege kinderleeftijd klachten geven. Als gevolg van langdurige neerslagen van calcium oxalaat kan de nierfunctie worden aangetast, waardoor in meer dan de helft van de patiënten na 25 jaar dialyse nodig is.

Het doel van het probioticum Oxabact* is het afbreken van oxalaat in het darmlumen door middel van de van kortdurende kolonisatie van extra kolonies lichaamseigen Oxalobacter formigenes. Hierdoor ontstaat er een trans-epitheliale gradient van oxaalzuur over de darm-mucosa-membraan. Dit leidt tot een flux van oxalaat van plasma naar darmlumen, alwaar het door de aanwezige O. formigenes-bacterie wordt afgebroken. De eliminatie van oxalaat uit de darm zal daarmee het endogeen geproduceerde oxalaat elimineren. Het transport van oxalaat over de darm is in dierstudies aangetoond, en in de fase 2 trial is in patiënten met Primaire Hyperoxalurie aangetoond dat plasma-oxaalzuur wordt verlaagd.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

3 - Een fase 2/3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multi-center-, ... 6-05-2025

Evaluatie van de doeltreffendheid van Oxabact TM voor reductie van oxalaat in de urinespiegel vanaf de baseline tot week 24 bij patiënten met Primaire Hyperoxalurie (PH).

Secundaire doelen:

Evaluatie van:

- * Percentage patiënten dat in week 24 een reductie van 20% of meer heeft in oxalaat in de urine in vergelijking met de waarde aan de baseline
- * Effect van Oxabact TM op oxalaat in de plasmaspiegel
- * Effect van Oxabact TM op reductie van supersaturatie van Ca-oxalaat
- * Veiligheid van Oxabact TM toegediend gedurende 24 weken aan PH-patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter-, internationaal onderzoek ter evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van OxabactTM voor reductie van oxalaat in de urine bij PH-patiënten. Na de screening worden in aanmerking komende patiënten gerandomiseerd voor toediening van ten minste 10exp7 KVE Oxabact* of de placebo tweemaal daags gedurende 24 weken.

Oxalaat in de urinespiegel wordt gemeten aan de baseline en in week 4, 8, 12, 18 en 24. Oxalaat in de plasmaspiegel wordt gemeten aan de baseline en in week 12 en 24. Laboratoriumtests op de veiligheid worden uitgevoerd aan de baseline en in week 12 en 24. Patiënten die de onderzoeken van week 24 hebben voltooid, komen in aanmerking voor deelname aan het open label-verlengingsonderzoek.

Alle patiënten in het dubbelblinde onderzoek worden op de veiligheid (bijwerkingen) en gelijktijdig medicatiegebruik gecontroleerd over het hele onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén groep ontvangt gedurende 24 weken tweemaal daags een capsule met gevriesdroogde O. formigenes voor orale toediening. Sterkte: ten minste 10exp7 KVE/capsule. De andere groep ontvangt gedurende 24 weken tweemaal daags een capsule met placebo. De randomisatie is 1:1.

Inschatting van belasting en risico

Het middel zou schade aan een ongeboren vrucht kunnen veroorzaken. Daarom mogen vrouwelijke deelnemers niet zwanger zijn of worden gedurende het onderzoek en mogen partners van deelnemende mannelijke proefpersonen ook niet zwanger raken.

Er zijn nog geen belangrijke bijwerkingen beschreven.

Klachten van het maagdarmkanaal (diarree, opgeblazen gevoel of flatulentie) zouden kunnen optreden. Ook infecties veroorzaakt door de bacterie zouden kunnen optreden, maar zijn nog niet gemeld in eerder onderzoek. Gezien het van nature voorkomen van deze bacterie in het menselijk maagdarmkanaal en gezien het metaboliseren van uitsluitend oxalaat zijn overige of infectieuze bijwerkingen niet te verwachten.

Tot de mogelijke risico*s in verband met bloedafname behoren tijdelijk ongemak van de naald in de arm, blauwe plekken en in zeldzame gevallen infectie. Deze risico*s worden doorgaands bij medische onderzoeken als gering beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

OxThera Inc.

13709 Progress Boulevard
Alachua, Florida 32615
United States

Wetenschappelijk

OxThera Inc.

13709 Progress Boulevard
Alachua, Florida 32615
United States

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)

1. De patiënt (of de wettelijk vertegenwoordiger) moet het informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen (en toestemming geven voor patiënten ≥ 12 jaar of de wettelijke leeftijd in een bepaald land). Voor patiënten jonger dan 18 jaar dient de ouder of voogd het informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen en moet de patiënt mondeling toestemming geven in de aanwezigheid van een getuige.
2. Mannen, vrouwen, jongens en meisjes ≥ 5 jaar
3. Oxalaatuitscheiding in de urine: $> 1,0 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{dag}$ aan de baseline
4. Gedocumenteerde diagnose van PH I of PH II via een van de volgende:
 - a. Bevestiging via een leverbiopt van leverspecifieke deficiëntie van peroxisomaal alanine-glyoxylaat aminotransferase (AGT) of verkeerde lokalisatie van AGT van peroxisomen tot mitochondriën (PH I) of deficiënte werking van glyoxylaat reductase/hydroxypyruvaat reductase (GR/HPR) (PH II)
 - b. Homozygositeit of samengestelde heterozygositeit voor een bekende mutatie in de genen die PH I en PH II veroorzaken
 - c. Verhoogde glycolaatuitscheiding voor PH I of verhoogde L-glyceraatuitscheiding voor PH II
 - d. Zus of broer met bevestigde diagnose van PH
5. Voor patiënten die pyridoxine krijgen, moet de dosis gedurende ten minste 3 maanden vóór opname in het onderzoek stabiel zijn geweest. De dosis moet stabiel blijven tijdens het hele onderzoek. Patiënten die geen pyridoxine krijgen bij registratie voor het onderzoek, moeten bereid zijn om geen behandeling met pyridoxine te starten tijdens hun deelname aan het onderzoek.
6. Nierfunctie gedefinieerd als geschatte GFR (glomerulus-filtratiefraction) $\geq 50 \text{ ml/min}$, genormaliseerd tot $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlak.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, of menstruerende vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbaar voorbehoedsmiddel gebruiken. Seksueel actieve vrouwen, tenzij zij chirurgisch gesteriliseerd of ten minste 1 jaar postmenopauzaal zijn, moeten een medisch betrouwbaar voorbehoedsmiddel gebruiken (zoals orale, transdermale, injecteerbare of implanteerbare anticonceptiva, spiraaltje, vrouwencondoom, pessarium met zaaddodend middel, portiokapje, onthouding, condoom gebruikt door de seksuele partner of een gesteriliseerde seksuele partner) gedurende 30 dagen vóór de eerste dosis OxabactTM, en moeten ermee instemmen om tijdens het hele klinische onderzoek een voorbehoedsmiddel te blijven gebruiken.
2. Positieve zwangerschapstest op bloed

3. Deelname aan een onderzoek van een experimenteel product, biologisch middel, medisch hulpmiddel of ander middel in de 30 dagen vóór randomisatie, of niet bereid zijn om niet deel te nemen aan andere vormen van experimentele behandelingen tijdens dit onderzoek
4. Patiënten die worden behandeld met hemodialyse of peritoneale dialyse
5. Patiënten die een transplantatie hebben ondergaan (orgaan of beenmerg)
6. Chronische maag- en darmziekte verbonden aan hyperoxalurie van de ingewanden, zoals voorgeschiedenis van darmziekte, colostomie
7. Actueel systemisch (oraal, intramusculair, intraveneus) gebruik van antibioticum of heeft systemische antibiotica gekregen in de 14 dagen vóór registratie in het onderzoek
8. Voorgeschiedenis van chronische, terugkomende infecties waarvoor > 2 antibioticacycli vereist waren in de afgelopen 6 maanden
9. Voorgeschiedenis van maligniteit, met uitzondering van operatief verwijderd basocellulair carcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid
10. Niet in staat om urinemonster voor 24 uur te geven of om andere onderzoeksprocedures te volgen
11. Patiënten die niet in staat zijn om een capsule van grootte 2 in te slikken
12. Aanwezigheid van een medische conditie die volgens de hoofdonderzoeker kan leiden tot risico van bijwerkingen op de onderzoeksbehandeling, of de patiënt kan hinderen om de onderzoeksprocedures te volgen
13. Patiënten die immunosuppressiva moeten innemen (inclusief prednison > 10 mg daags gedurende meer dan 2 weken).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-09-2007
Aantal proefpersonen:	7

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2007-002328-14-NL
CCMO	NL18410.018.07