

Een fase 2/3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- gecontroleerd, multi-centrum onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Oxabact* voor het verlagen van de hoeveelheid oxaalzuur in urine bij proefpersonen met Primaire Hyperoxalurie.

Gepubliceerd: 18-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doel:Evaluatie van de effectiviteit van OxabactTM in de reductie van de urine-oxaalzuurspiegel (molaire verhouding oxaalzuur-creatinine) tussen de baseline en week 24 in deelnemers met primaire hyperoxalurie (PH).Secundaire doelen:-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32604

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2/3 Oxabact studie

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Primaire Hyperoxalurie (PH)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: OxThera IP AB

Overige ondersteuning: OxThera IP AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair eindpunt voor de effectiviteit is de procentuele verandering van de urine-oxaalzuurspiegel (uitgedrukt als molaire verhouding oxaalzuur-creatinine) tussen de baseline en week 24.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor effectiviteit zijn:

Primair eindpunt:

- Procentuele verandering van de urine-oxaalzuurspiegel (uitgedrukt als molaire verhouding oxaalzuur-creatinine) tussen de baseline en week 8.
- Procentuele verandering van de urine-oxaalzuurspiegel (uitgedrukt als molaire verhouding oxaalzuur-creatinine) tussen de baseline en week 24, in deelgroepen van deelnemers.
- Percentage deelnemers met een * 20% verlaging van de urine-oxaalzuurspiegel in week 24 ten opzichte van de baseline.
- Procentuele verandering in plasma-oxaalzuurspiegel.

- Frequentie van nierstenen (d.w.z. nefrolithiase of markers daarvoor)
- Correlatie tussen de procentuele verandering van de plasma-oxaalzuurspiegel en de procentuele verandering van de urine-oxaalzuurspiegel tussen baseline en week 24.
- 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 de urine via 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 calciumoxalaat kan de nierfunctie worden aangetast, waardoor in meer dan de helft van de patienten na 25 jaar dialyse nodig is.

Het doel van het product Oxabact is het afbreken van oxalaat in de darmlumen door middel van de 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 van 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 II trials is in patienten met Primaire Hyperoxalurie aangetoond dat plasma-oxaalzuur wordt verlaagd.

Uit een eerder vergelijkbaar fase 2/3 onderzoek is gebleken dat de verzamelde 24 uren urine niet altijd bruikbaar was voor het evalueren van de studiedoelen (onjuist uitgevoerde methode) en dat de productformulering in capsules niet de gewenste afgifte gaf. Daarom wordt het fase 2/3 onderzoek nogmaals uitgevoerd met strengere en nauwkeurige richtlijnen voor het verzamelen en verwerken van de urine en een nieuwe (poedervormige) formulering van het onderzoeksprotocol.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Evaluatie van de effectiviteit van OxabactTM in de reductie van de urine-oxaalzuurspiegel (molaire verhouding oxaalzuur-creatinine) tussen de

baseline en week 24 in deelnemers met primaire hyperoxalurie (PH).

Secundaire doelen:

- Evaluatie van de veiligheid van OxabactTM bij toediening gedurende 24 weken bij deelnemers met primaire hyperoxalurie (PH).
- Evaluatie van de effectiviteit van OxabactTM tussen de baseline en week 24 op de volgende punten:
 - o reductie van de oxaalzuurspiegel in subgroepen van de deelnemers, onderverdeeld naar ziektekenmerken en leeftijd.
 - o percentage deelnemers met een * 20% verlaging van de urine-oxaalzuurspiegel.
 - o verlaging van de plasma-oxaalzuurspiegel en eventuele correlatie met de verlaging van de urine-oxaalzuurspiegel.
 - o frequentie van nierstenen.
- Evaluatie van de effectiviteit van OxabactTM tussen de baseline en week 8.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, multi-centrum internationaal onderzoek ter beoordeling van de effectiviteit en veiligheid van OxabactTM in de reductie van oxaalzuur in de urine van deelnemers met PH. Na de screening worden 30-35 in aanmerking komende deelnemers 1:1 gerandomiseerd om gedurende 24 weken tweemaal daags Oxabact * of een placebo toegediend te krijgen. De randomisatie wordt gestratificeerd naar GFR.

Oxaalzuur in de urine wordt gemeten tijdens baseline en in week 8, 16 en 24. Oxaalzuur in de plasma spiegels wordt gemeten tijdens baseline, week 8 en week 24.

Routine lab onderzoek wordt uitgevoerd tijdens baseline, week 8 en week 24.

Alle patiënten in het dubbelblinde onderzoek worden op veiligheid (bijwerkingen) en medicatiegebruik gecontroleerd gedurende het hele onderzoek tot en met 4 weken na de laatste innamen van het onderzoeks geneesmiddel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén groep ontvangt gedurende 24 weken tweemaal daags het in water op te lossen poeder met gelyofiliseerde *O. formigenes* (NLT 107 CFU) en het bufferpoeder (1,5 g natriumbicarbonaat en 0,5 g citroenzuur). De dosering dient plaats te vinden op de nuchtere maag, 30-60 minuten voor het ontbijt en de avondmaaltijd. De andere groep ontvangt gedurende 24 weken 2 maal daags een placebo en het bufferpoeder (1,5 g natriumbicarbonaat en 0,5 g citroenzuur). De randomisatie is 1:1.

Inschatting van belasting en risico

Het middel zou schade aan de ongeboren vrucht kunnen veroorzaken. Daarom mogen

vrouwelijke deelnemers niet zwanger zijn of worden gedurende het onderzoek en mogen partners van deelnemende mannelijke deelnemers ook niet zwanger raken.

Er zijn nog geen belangrijke bijwerkingen van Oxabact beschreven.

Klachten van het maagdarmkanaal (diarree, opgeblazen gevoel of flatulentie) zouden kunnen optreden.

Tevens bestaat het risico dat de bacterie in het bloed terecht komt en een infectie veroorzaakt. Tot op heden is er geen melding gemaakt van infecties in bloed of van andere door de bacterie veroorzaakte infecties . Gezien het van nature voorkomen van deze bacterie in het menselijk maagdarmkanaal en gezien het metaboliseren van uitsluitend oxaalzuur zijn overige infectieuze bijwerkingen niet te verwachten.

De zuurremmende medicatie, die wordt gebruikt, kan ook bijwerkingen veroorzaken. De volgende bijwerkingen komen regelmatig voor: diarree, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en slaperigheid. Ook is er een enigszins verhoogd risico op een maaginfectie.

De flessen waarin de urine wordt verzameld bevatten een gesloten buis, waarin het bijtende zoutzuur zit. Deze stof zorgt ervoor dat de urine een aantal dagen kan worden bewaard. Het grootste risico van deze stof voor mensen is schade aan de ogen, aan de huid en aan onderhuids weefsel. Als de bijtende stof wordt ingeademd of ingeslikt kan schade ontstaan aan de ademhalingsorganen en aan het maag-darmkanaal. Vanwege de veiligheid mag het zuur uit het buisje pas in de fles worden gedaan, nadat de eerste urine erin is gegoten. De flessen die bij dit onderzoek worden gebruikt zijn speciaal ontworpen voor het veilig verzamelen van 24-uurs-urine .

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. het verzamelen van urine kan wat ongemak met zich meebrengen. Deze risico's worden doorgaands bij medische onderzoeken als gering beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

OxThera IP AB

Dragarbrunnsgatan 45
753 20 Uppsala
SE

Wetenschappelijk

OxThera IP AB

Dragarbrunnsgatan 45
753 20 Uppsala
SE

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. Ondertekende toestemmingsverklaring (afhankelijk van de leeftijd van de deelnemer)
2. Mannelijk of vrouwelijke deelnemers * 2 jaar oud
3. Een diagnose van PH I of PH II (vastgesteld via standaard diagnosemethoden)
4. Een gemiddelde oxaalzuurafscheiding in de urine van $> 1,0 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2/\text{dag}$ in de bij de screening genomen monsters.
5. Nierfunctie, gedefinieerd als geschatte GFR $\geq 40 \text{ ml/min}$, genormaliseerd op $1,73\text{m}^2$ lichaamsoppervlak, of een creatinineafbraak van: $\geq 40 \text{ ml/min}$ genormaliseerd op $1,73\text{m}^2$ lichaamsoppervlak.
6. Deelnemers die pyridoxine krijgen, moeten minimaal 3 maanden voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek een stabiele dosering hebben gehad en dienen gedurende het onderzoek op een stabiele dosering te blijven. Deelnemers die bij aanvang van het onderzoek geen pyridoxine nemen, moeten bereid zijn tijdens hun deelname aan het onderzoek niet met pyridoxine te beginnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onmogelijkheid om twee volledige 24-uurs urinemonsters te nemen. Elk urinemonster wordt op volledigheid beoordeeld aan de hand van de acceptatiecriteria voor de urine als omschreven in paragraaf 11.1.
2. Deelnemers met diagnose PH I die pyridoxine-naïef zijn.
3. Deelnemers die een transplantatie ondergaan hebben (massief orgaan of beenmerg).
4. Aanwezigheid van secundaire hyperoxalurie, zoals chronische gastro-intestinale aandoeningen zoals taaislijmziekte (CF), chronische darmontsteking (chronic inflammatory bowel disease) en short-bowel syndroom (SBS).
5. Actueel gebruik van systemische (orale, IM, IV) antibiotica of toegediende systemische antibiotica binnen 14 dagen na inclusie aan voor het onderzoek.
6. Historie van terugkerende infectie waarvoor > 2 kuren systemische antibiotica nodig waren, gedurende de afgelopen 6 maanden of chronische antimicrobiële onderdrukking.
7. Deelnemers die immunosuppressieve behandeling nodig hebben (waaronder prednison > 10 mg dagelijks gedurende meer dan 2 weken).
8. Actuele behandeling met een afzonderlijk ascorbinezuurpreparaat. Ascorbinezuur tot 250 mg/dag als onderdeel van een multivitaminepreparaat is geen reden voor uitsluiting.
9. Bekende overgevoeligheid voor esomeprazol (of een ander ingrediënt van dit geneesmiddel) of een andere protonpompremmer. (Nexium contra-indicatie)
10. Gecombineerde behandeling met atazanavir. (Nexium contra-indicatie)
11. Zwangerschap.
12. Vruchtbare vrouwen die geen adequate voorbehoedsmiddelen gebruiken. Seksueel actieve vrouwen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of ten minste 2 jaar geleden de menopauze gehad hebben, dienen vanaf 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis OxabactTM een hoogeffectief voorbehoedsmiddel te gebruiken (zoals orale, transdermale, injecteerbare of geïmplanteerde voorbehoedsmiddelen, IUD, onthouding, gebruik van een condoom door de seksuele partner, of steriele seksuele partner) en moeten zich bereid verklaren tijdens het klinische onderzoek het gebruik van deze voorbehoedsmiddelen voort te zetten.
13. Aanwezigheid van een medische aandoening waardoor het naar het oordeel van de hoofdonderzoeker waarschijnlijk is dat de deelnemer nadelige effecten van het onderzoek zal ondervinden of zich niet aan de onderzoeksprocedures zal kunnen houden. Opmerking: personen die in huizen van bewaring of inrichtingen verblijven of een geestelijke handicap hebben, worden niet tot het onderzoek toegelaten.
14. Deelname aan een studie in verband met een ander te testen product, biologisch preparaat, apparaat of ander middel binnen 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie, of geen bereidheid om voor de duur van dit onderzoek af te zien van andere testbehandelingen.

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:	01-11-2009
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2009
Soort:	Eerste indiening
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2009-015817-31-NL

NL29887.018.09