

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, single-center, two-way cross-over studie met KH176 bij patiënten met de mitochondriaal DNA tRNA^{Leu} (UUR) m.3243A> G mutatie en klinische tekenen van mitochondriale ziekte

Gepubliceerd: 18-08-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het doel van deze studie is onderzoeken of het nieuwe middel KH176 veilig en werkzaam is bij patiënten met de m.3243A>G mutatie. Er is nog geen behandeling voor patiënten met een mitochondriële ziekte. KH176 is een stof die op basis van onderzoek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42839

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De KHENERGY studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Energiestofwisselingsziekten, Stoornissen in de oxidatieve fosforylering

Aandoening

Mitochondriale aandoeningen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Khondrion B.V.

Overige ondersteuning: Khondrion B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: KH-176, Mitochondriën, Proof-of-concept, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Verandering van de uitgangswaarde (gedefinieerd als de waarde gemeten voor doseren Dag -2 en -1) in:

- Gait parameters: cadans, loopsnelheid, rechts en links stap- en paslengtes, en links en rechts stap tijden
- NMDAS Score
- Spirometrische parameters: geforceerde vitale capaciteit (FVC), geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV1), expiratoire piekstroom (PEF), Maximale inspiratoire mond druk (MIP), Maximale expiratoire mond druk (MEP)
- 30 Seconds zit - sta-test: Aantal keren
- Handgreep dynamometrie: Maximum grijpkracht
- 6 Minuten Kauw-test: VAS pijn, VAS vermoeidheid, kauwsnelheid, de kwaliteit van de beweging
- 6 minuten looptest (deel van het looppatroon evaluatie protocol): afstand en

afstand per minuut

- RAND-SF36 score
- Ziekenhuis angststoornissen en depressie Scale (HAD), aangevuld met een Beck Depression Index (BDI)
- Checklist Individuele Kracht (CIS)
- Test van Attentionele Prestatie (TAP): Alertheid en mentale flexibiliteit

Een Nederlandse lees taak voor volwassenen zal één keer worden uitgevoerd als een indicatie van intelligentie

Bovendien, in elke periode de volgende assessments worden uitgevoerd:

- Een evaluatie van een Goal Attainment Scale (GAS)
- Een dagboek over Dieet en Gastro-intestinale werking
- En een continue registratie van motorische activiteit en slaappatroon (accelerometer): slaap schema variabiliteit, slaap kwantiteit, kwaliteit van de slaap, de algehele motorische activiteit (sedentair, laag, licht, matig, krachtige activiteit als een percentage van de tijd)

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid:

- Verandering van de uitgangswaarde (gedefinieerd als de waarde gemeten bij de beoordeling pre-dosis op dag 1) voor het lichaamsgewicht, lengte, BMI, bio-impedantie, lichamelijk onderzoek en cardiale echo
- Verandering van de uitgangswaarde (gedefinieerd als de beoordeling pre-dosis op dag 1) tot elk tijdstip voor de vitale functies (liggende en staande

bloeddruk en hartslag).

- Verandering van uitgangswaarde (gedefinieerd als de beoordeling pre-dosis op dag 1) telkens voor ECG variabelen
- Verandering van uitgangswaarde (gedefinieerd als de beoordeling pre-dosis op dag 1) telkens voor klinisch laboratorium variabelen (klinische chemie, hematologie en urineanalyse)
- Tijdens de behandeling optredende laboratoriumafwijkingen tot Follow-up
- Tijdens de behandeling optredende ECG-afwijkingen tot Follow-up
- Tijdens de behandeling optredende afwijkingen in hartbewaking (bedsite / Holter registratie)
- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen tot Follow-up
- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de studie drug
- Tijdens de behandeling optredende SAEs tot 28 dagen na de laatste studie inname van het geneesmiddel

farmacokinetiek:

Plasma concentraties van KH176 en zijn metaboliet KH183 zullen worden gebruikt om de volgende parameters afgeleid van ongecompartmentaliseerde analyse te berekenen: C_{max}, t_{max} en AUC_{tau}, AUC_{0-t} en de tijd tot steady state bereikt na meervoudige toediening.

farmacodynamiek:

Bloed en urine (24-uurs collectie) monsters worden genomen voor:

- Bioanalyse van glutathion (GSH / GSSG)
- Bioanalyse van FGF21, GDF15 en PRDX1
- Geheel metaboloom analyse
- Oxidatieve stress platform analyse

Voor alle parameters en hun respectievelijke ratio's worden de veranderingen ten opzicht van baseline berekend.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mitochondriale ziekten zijn zeldzame, progressieve, multi-systemische, vaak vroeg fatale aandoeningen die zowel kinderen als volwassenen voorkomen. KH176 is een nieuwe chemische entiteit en momenteel in ontwikkeling voor de behandeling van erfelijke mitochondriale ziekten, waaronder MELAS (Mitochondrial encefalomyopathie, Melkzuuracidose en Stroke-achtige episodes), MIDD (Maternaal Erfelijke Diabetes en Doofheid), ziekte en LHON (Leber's Erfelijke Optische Neuropathie). KH176 (en zijn metaboliet KH183) is een potent intracellulaire redox-modulerend middel gericht op de reactieve zuurstof radicalen, die belangrijk zijn in de pathogenese van aandoeningen van mitochondriale oxidatieve fosforylering. Farmacokinetische eigenschappen en de veiligheid en verdraagbaarheid van KH176 werden geëvalueerd in een Fase I studie bij gezonde volwassen mannelijke proefpersonen. In deze fase I studie kon een geschikte dosis worden gedefinieerd om de werkzaamheid te gaan evalueren.

De huidige Proof of Concept studie is bedoeld om de effecten van de behandeling met KH176 te verkennen 4 weken op klinische tekenen en symptomen en biomarkers van mitochondriale ziekten en het evalueren van de veiligheid en de farmacokinetiek van KH176 bij patiënten met m.3242A> G-gerelateerde mitochondriale ziekte.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is onderzoeken of het nieuwe middel KH176 veilig en werkzaam is bij patiënten met de m.3243A>G mutatie.

Er is nog geen behandeling voor patiënten met een mitochondriële ziekte. KH176 is een stof die op basis van onderzoek in proefdieren een veelbelovende behandeling lijkt voor deze aandoening. In gezonde vrijwilligers bleek KH176 veilig in de dosering die in deze studie gebruikt gaat worden. De werkzaamheid

van KH176 bij patiënten is nog niet bestudeerd. Ook de veiligheid van KH176 bij patiënten met mitochondriële ziekten is nog niet getest. De werkzaamheid en veiligheid van KH176 wordt in dit onderzoek vergeleken met een placebo.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, single-center, two-way cross-over studie. Twintig patiënten met een bevestigde mitochondriale DNA tRNA^{Leu} (UUR) m.3243A> G mutatie en klinische symptomen van mitochondriale aandoeningen zullen worden gerandomiseerd in 2 groepen (actieve of placebo eerst). Na een screening periode en training, zal elke groep 2 doseringsperioden van 28 dagen ondergaan, met een wash-out periode van ten minste 28 dagen ertussen. Gedurende de twee behandelperioden, zullen patiënten tweemaal daags 100mg KH176 (behandeling A) of tweemaal daags een matchende placebo (behandeling B) ontvangen gedurende 28 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling A: tweemaal daagse dosering van 100 mg (100 mg BID / 200 mg per dag). KH176 worden toegediend als een orale vloeistof, vlak voor een maaltijd. Behandeling B: tweemaal daagse dosering van een bijpassende placebo als een drank, vlak voor een maaltijd.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerking/risico's zoals beschreven in de Proefpersoneninformatie

Wanneer we KH176 in hele hoge doseringen (1 x 800 mg of 2 x per dag 400 mg) toediende in de gezonde mannen, werden er veranderingen gezien op het hartfilmpje (ECG). Het betreft een verandering van de geleiding van de elektrische prikkel van het hart. Meer specifiek werd een verlenging van de zogenaamde QT-tijd (de tijd tussen het aansturen van de samentrekking van het hart tot de herstelfase van de geleiding) gezien. Van deze verandering merkt u zelf niets. Echter, als deze verandering groter wordt (de QT-tijd wordt nog langer), zou dit kunnen leiden tot hartritmestoornissen. De hartritmestoornissen die kunnen optreden als u een te hoge dosering krijgt kunnen dodelijk zijn als zij niet opgemerkt of behandeld worden.

Er zijn meer geneesmiddelen die door artsen worden voorgeschreven die de geleiding van hart beïnvloeden, zoals middelen tegen psychoses, sommige antidepressiva en middelen tegen braken. In hoge doseringen kunnen deze frequent voorgeschreven geneesmiddelen dan ook leiden tot ritmestoornissen. Personen met een gevoelige hartspier, bijvoorbeeld na een hartinfarct, zijn hierbij gevoeliger voor het ontstaan hartritmestoornissen.

Ondanks het feit dat wij in dit onderzoek een lagere hoeveelheid KH176 zullen onderzoeken en wij het risico op deze veranderingen zeer laag inschatten, nemen wij strikte veiligheidsmaatregelen om te voorkomen dat KH176 hartritmestoornissen zou kunnen veroorzaken. Hieronder vindt u de maatregelen die wij hebben genomen:

- U zult tijdens dit onderzoek 2 x daags 100 mg KH176 krijgen. Ter illustratie: De eerste veranderingen in de geleiding van het hart werden gezien bij 2 x per dag 400 mg.
- Wij weten dat patiënten met een afwijkende hartspier gevoeliger zijn voor hartritmestoornissen. Daarom mogen er aan dit onderzoek alleen maar m.3243A>G dragers meedoen zonder of met zeer milde afwijkingen aan de hartspier. Dit zal beoordeeld worden aan de hand van uw medische gegevens. Zo nodig zal een aanvullende fietstest uitgevoerd worden om de functie van uw hart tijdens inspanning in kaart te brengen.
- De verandering van een normale geleiding naar hartritmestoornissen verloopt geleidelijk. Als wij zien dat uw hartfilmpje een verandering laat zien, zullen wij u extra goed controleren en eventueel de medicatie stoppen zodat de geleiding zich weer kan herstellen. Dit om te voorkomen dat u hartritmestoornissen krijgt. U wordt terwijl u de eerste doseringen van de behandeling krijgt opgenomen op een onderzoekskamer op de medium care of intensive care.
- Wij bepalen de hoeveelheid KH176 in uw bloed na de eerste gift om te kijken of u een hoeveelheid KH176 in uw bloed heeft die wij verwachten
- U krijgt meerdere hartfilmpjes gedurende de hele behandelperiode, enkele per dag gedurende de eerste doseringen en later 1 x per week thuis
- U krijgt een kastje (Holter) mee naar huis waarmee uw hartritme geregistreerd wordt.

KH176 is slechts door 30 gezonde mannen gedurende 7 dagen ingenomen. Zij gaven niet meer klachten aan dan de gezonde mannen die behandeld werden met een nepmiddel. Het onderzoeksmiddel zou ook bijwerkingen kunnen hebben die nog onbekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Khondrion B.V.

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525 EX
NL

Wetenschappelijk

Khondrion B.V.

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525 EX
NL

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)

1. Mannen en vrouwen in de leeftijd van 18 jaar of ouder aan screening
2. Het vermogen en de bereidheid om de Informed Consent Form voorafgaand aan screening te tekenen.
3. Bevestigd mitochondriaal DNA tRNA^{Leu} (UUR) m.3243A> G mutatie
4. Heteroplasmie niveau gemeten in urine $\geq 20\%$.
5. Body Mass Index (BMI) 18,0-30,0 kg / m² (extremen inbegrepen) bij de screening
6. Klinisch bewijs van mitochondriale ziekten, positieve NMDAS score (inclusief maar niet beperkt tot MELAS, MIDD en mixed types). CPEO patiënten met symptomen beperkt tot het oog alleen komen niet in aanmerking.
7. Lichamelijke en geestelijke gezondheid passend bij de aandoening, zoals vastgesteld door de medische anamnese, lichamelijk onderzoek, elektrocardiogram (ECG) en de vitale waarden, en de resultaten van de biochemie, hematologie en urine testen binnen 3 weken voorafgaand aan de eerste dosis zoals beoordeeld door de onderzoeker.
8. Passend cardiaal functioneren zoals beoordeeld op basis van medische geschiedenis, ECG en Echo, geëvalueerd door een cardioloog.
9. In staat om te voldoen aan de studie-eisen, met inbegrip van inspanningstesten en doorslikken studiemedicatie.
10. Bereidheid om adequate anticonceptie (mannelijk en vrouwelijk) te gebruiken en negatieve urine zwangerschapstest (vrouwen) bij de screening en de eerste nulmeting.

11. In staat en bereid af te zien van het gebruik van (multi) vitaminen, co-enzym Q10, Vitamine E, riboflavine, en anti-oxidant supplementen (idebenon en / EPI-743), alsmede medicijnen die het mitochondriaal functioneren negatief beïnvloeden (waaronder maar niet beperkt tot valproïnezuur, glitazonen, statines, antivirale middelen, amiodaron en NSAID's) alsmede sterke Cytochroom P450 remmers (alle conazoles-antischimmelmiddelen, HIV antivirale middelen, grapefruit) en sterke Cytochroom P450 inductoren (o.a. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, St. janskruid, pioglitazon, troglitazon) en medicijnen waarvan bekend is de cardiale repolarisatie te beïnvloeden (alle antipsychotica, verschillende antidepressiva: nor/amytriptilline, fluoxetine, anti-emetica: domperidon (Motilium) granisetron, ondansetron).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Motorisch afwijkingen ongerelateerd aan de mitochondriale ziekte die invloed hebben op de uitkomst parameters.
2. CPEO patiënten met klinische symptomen beperkt tot het oog alleen.
3. Heteroplasmie niveau, zoals gemeten in de urine <20%
4. Slechte voedingstoestand zoals beoordeeld door de onderzoeker.
5. Body Mass Index (BMI) niet binnen 18,0-30,0 kg/m² tijdens screening.
6. Kanker in voorgeschiedenis.
7. Operatie of actieve ziekte van het maag-darmkanaal die kan interfereren met de absorptie.
8. Deelname aan een onderzoek met toediening van een onderzoeksproduct in de voorgaande 3 maanden vóór de eerste dosis of gedurende deze studie.
9. Positieve drugs, alcohol of cotinine test ten tijde van screening en/of opname (dag 1 van de eerste doseringsperiode).
10. Klinisch relevante abnormale laboratorium uitslagen, ECG opnames, cardiale echo (binnen 1 jaar voorafgaand aan screening), de vitale functies of lichamelijke of geestelijke bevindingen bij de screening zoals beoordeeld door de onderzoeker.
11. Klinisch relevante abnormale ECG opnames of cardiaal functioneren zoals beoordeeld door een cardioloog.
12. ECG: QTc > 450 ms, abnormale T-wave.
13. Symptomatisch hartfalen of tekenen van ischemische hartziekte.
14. Linker ventriculaire ejectiefractie <45%.
15. Geschiedenis of familiale voorgeschiedenis van het congenitale lange QT-syndroom.
16. Verhoogd of verlaagd kalium (buiten normaalwaarden van lokaal laboratorium).
17. Inadequaat gebruik van anticonceptie, zwangerschap of borstvoeding (Vrouwen).
18. Klinisch significante aanwezigheid of voorgeschiedenis van allergie zoals beoordeeld door de onderzoeker.
19. Geschiedenis van overgevoeligheid of idiosyncrasie voor één van de bestanddelen van de studiemedicatie.
20. Binnen 4 weken vóór de toediening, het gebruik van (multi) vitaminen, co-enzym Q10, Vitamine E, riboflavine, en anti-oxidant supplementen (en idebenon/EPI-743), alsmede medicijnen die het mitochondriaal functioneren negatief beïnvloeden (waaronder maar niet

beperkt tot valproïnezuur, glitazonen, statines, antivirale middelen, amiodaron en NSAID's) alsmede sterke Cytochroom P450 remmers (alle "conazoles-antischimmelmiddelen, HIV antivirale middelen, grapefruit) en sterke Cytochroom P450 inductoren (o.a. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, St. janskruid, pioglitazon, troglitazon) en medicijnen waarvan bekend is de cardiale repolarisatie te beïnvloeden (alle antipsychotica, verschillende antidepressiva: nor/amytriptiline, fluoxetine, anti-emetica: domperidon (Motilium) granisetron, ondansetron).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-09-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2016-001696-79-NL
CCMO	NL57767.091.16