

Een placebogecontroleerde, enkelblinde, monocentrische fase 1-studie bij normaal gezonde vrijwilligers en een open-label multicentrische studie bij patiënten met primaire hyperoxalurie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van enkelvoudige oplopende doses van DCRPHXC Oplossing voor injectie (subcutaan gebruik) te evalueren

Gepubliceerd: 20-02-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Doelstellingen: Primair: • De veiligheid en tolerantie van enkelvoudige doses DCR DCR PHXC Oplossing voor injectie (s.c. gebruik) (*DCR-PHXC*) evalueren bij NGV (Groep A) en bij patiënten met hyperoxalurie (PH) (Groep B). Secundair: • De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46435

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een tweedelige studie bij NHV- en PH-patiënten

Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

overmatige aanmaak van oxalaat, primaire hyperoxalurie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dicerna Pharmaceutical Inc

Overige ondersteuning: Dicerna Pharmaceuticals Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1, minderjarigen, primaire hyperoxalurie, synthetisch RNA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De veiligheidsanalyse zal gebaseerd zijn op de veiligheidsanalyseset, die alle vrijwilligers en patiënten omvat die een volledige of gedeeltelijke dosis DCR PHXC hebben gekregen. Dit zal de primaire analysepopulatie zijn voor de evaluatie van de veiligheid.

Secundaire uitkomstmaten

- De FK-analyse zal op de FK-analyseset gebaseerd zijn. Deze omvat alle vrijwilligers en patiënten die een volledige dosis DCR PHXC hebben gekregen en voldoende gegevens hebben voor ten minste 1 postdosis FK-beoordeling.
- De FD-analyse zal op de FD-analyseset gebaseerd zijn. Deze omvat alle PH-patiënten die een volledige dosis DCR PHXC hebben gekregen en ten minste 1 postdosis FD-beoordeling hebben.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dicerna pharmaceuticals Inc, het bedrijf dat deze klinische studie sponsort, heeft Dicerna een geneesmiddel ontwikkeld dat DCR-PHXC wordt genoemd en dat wordt voorgesteld als een behandeling voor primaire hyperoxalurie.

Primaire hyperoxalurie is een ultra-zeldzame autosomale recessieve ziekte, die meestal wordt gediagnosticeerd tijdens de kindertijd of vroege volwassenheid, en naar verwachting ongeveer 5000 mensen in Europa treft. Het werkelijke aantal patiënten wordt echter hoger geacht omdat de ziekte soms verkeerd is gediagnosticeerd.

Primaire hyperoxalurie (PH) is onderverdeeld in drie genetisch verschillende ziektes. PH 1, 2 en 3. PH1 is de meest voorkomende vorm van de ziekte en heeft ongeveer 80% effect op mensen met PH. PH is het resultaat van het produceren van oxalaat door de lever, dat een zeer onoplosbare verbinding is en door de nieren uit het lichaam wordt verwijderd. Door de overmatige hoeveelheden oxalaat bij patiënten met PH, worstelen de nieren echter om het hoofd te bieden en dit betekent dat oxalaat zich ophoopt in de nieren, waardoor nierstenen ontstaan. Bovendien wordt de overmaat oxalaat elders in het lichaam afgezet en veroorzaakt een aantal andere problemen, zoals terugkerende urineweginfecties.

Omdat er momenteel geen effectieve behandelingen beschikbaar zijn, zal de patiënt volgens PH zich strikt houden aan de richtlijnen met betrekking tot een hoge waterinname en het minimaliseren van hun inname van oxalaatrijke voedingsmiddelen via de voeding. Maar zelfs met hun beste inspanningen bereiken veel mensen hun nierfalen in het eindstadium halverwege de jaren '30. Nier- en levertransplantaties zijn een optie, maar deze vertonen zelf een aantal complicaties, zoals het lichaam dat het donororgaan afwijst.

Er is een on vervulde behoefte om een **behandeling voor deze zeldzame maar levensbedreigende ziekte te vinden. DCR-PHXC wordt voorgesteld om te werken door het gen dat het belangrijkste enzym lactaat dehydrogenase A (LDHA) produceert tot zwijgen te brengen. Bovendien wordt DCR-PHXC verondersteld heilzaam te zijn, omdat het zeer specifiek is voor hepatocyten (gevonden in de lever). Het silenceren van het gen dat LDHA produceert, betekent dat de hoeveelheid van de enzymproductie wordt verlaagd, normaal is aangetoond dat het LDHA-enzym de sleutel is in de productie van oxalaat, en Dicerna heeft in diermodellen aangetoond dat het verminderen van de hoeveelheid LDHA een directe reductie heeft van de hoeveelheid geproduceerd oxalaat. In feite toonde deze benadering in diermodellen verlagingen van oxalaat tot normale of bijna normale niveaus. Door oxalaat bij PH-patiënten te verminderen, kan het medicijn vervolgens de schade aan nieren en andere organen als gevolg van

oxalaataccumulatie voorkomen.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen:

Primair:

- De veiligheid en tolerantie van enkelvoudige doses DCR PHXC Oplossing voor injectie (s.c. gebruik) (*DCR-PHXC*) evalueren bij NGV (Groep A) en bij patiënten met hyperoxalurie (PH) (Groep B).

Secundair:

- De farmacokinetiek (FK) van enkelvoudige doses DCR PHXC karakteriseren bij NGV en patiënten met PH.
- De farmacodynamische (FD) effecten van enkelvoudige doses DCR PHXC evalueren bij NGV en patiënten met PH op biochemische markers waaronder, maar niet beperkt tot, veranderingen in de concentraties plasmaoxalaat en -glycolaat en urineoxalaat en -glycolaat.

Verkenkend (alleen Groep A):

- Het begin en de omvang van de verandering in de urineoxalaatconcentratie evalueren (screening, dag 1, 15, 29) bij NGV na een enkele s.c. dosis DCR PHXC na inname van 10-20 g gelatine.

Verkenkend (alleen Groep B):

- De farmacodynamische (FD) effecten van enkelvoudige doses DCR PHXC evalueren bij patiënten met PH op veranderingen in plasmaglyoxalaat.
- Het vaststellen van een minimale effectieve dosis (MED) van DCR-PHXC bij volwassenen.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek, dat in twee delen zal worden uitgevoerd op ongeveer 7 onderzoekslocaties in de Europese Unie (EU) en de Verenigde Staten, is een enkelvoudige, opklimmende doseringsstudie van DCR-PHXC bij normale gezonde proefpersonen (NGP - Groep A) en patiënten met primaire hyperoxalurie (PH - Groep B) (deze groep loopt achter ten opzichte van Groep A met ten minste 1 dosisniveaucohort).

In beide groepen komt een Safety Review Committee (SRC, Commissie voor de beoordeling van de veiligheid) bijeen om de informatie met betrekking tot de veiligheid te beoordelen op vooraf gedefinieerde punten. In het geval van eventuele DLT's (dosisbeperkende toxiciteiten), zal de commissie er ook voor zorgen dat zowel het voortzetten van de dosering binnen elke cohort, als de dosisescalatie naar daaropvolgende cohorten verantwoord zijn.

Groep A: Enkelvoudige, opklimmende doseringsstudie bij normale gezonde proefpersonen Dit onderdeel van het onderzoek bestaat uit een screeningperiode en een observatieperiode van 28 dagen na het toedienen

van DCR-PHXC of een placebo. Binnen elke doseringscohort worden 5 proefpersonen (3 actieve, 2 met placebo) ingeschreven.

- Dag 0: Proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname, worden toegelaten
- Dag 1: De eerste twee proefpersonen krijgen 1 DCR*PHXC en 1 placebo
- Dag 3: Als het onderzoeksmedicijn goed wordt verdragen door de eerste twee proefpersonen, worden de volgende 3 proefpersonen toegelaten en krijgen zij 2 DCR-PHXC en 1 placebo.
- Dagen 8 (± 1), 15 (± 1), 22 (± 1) en dag 29/EOS (einde van studie) (± 1): Er wordt gemonitord op vooraf bepaalde tijden tot en met dag 29.

Na de dosering van alle proefpersonen in elke enkelvoudige, opklimmende dosiscohort beoordeelt de SRC de gegevens van ten minste 3 dagen met betrekking tot de veiligheid en verdraagzaamheid van de toegediende doses bij alle proefpersonen in de huidige cohort voordat toestemming wordt gegeven voor escalatie naar het volgende dosisniveau.

Groep B: Enkelvoudige, opklimmende doseringsstudie bij patiënten met PH (deze groep loopt achter ten opzichte van Groep A met ten minste 1 dosisniveaucohort)

Dit onderdeel van het onderzoek bestaat uit een screeningperiode en een observatieperiode van 57 dagen na het toedienen van DCR-PHXC

Binnen elke doseringscohort worden 4 patiënten ingeschreven. Zij krijgen allemaal een enkele dosis DCR-PHXC. Alleen onderdeel B zal worden uitgevoerd in Nederland.

Dag 0: Proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname, worden toegelaten (één volwassen patiënt met PH)

- Dag 1: Eén volwassen patiënt met PH krijgt een enkele dosis DCR*PHXC. Patiënten worden op dag 3 uit de klinische*onderzoekslocatie ontslagen nadat de evaluaties na de dosering zijn voltooid. Patiënten mogen, als ze willen, naar huis gaan nadat ze alle door het protocol voorgeschreven bezoeksprocedures aan het eind van dag 0, dag 1 en dag 2 hebben voltooid. Vervolgens moeten ze de volgende ochtend terugkomen.
- Dag 8: Als het onderzoeksmedicijn goed wordt verdragen door de eerste patiënt tot en met ten minste dag 8, worden de overblijvende patiënten ingeschreven en krijgen ze de betreffende dosis.
- (Dagen 8 (± 1), 15 (± 1), 29 (± 1), 43 (± 1) en 57/EOS (± 3). Er wordt gemonitord op vooraf bepaalde tijden tot en met dag 57

Binnen elke doseringscohort worden tot 5 patiënten ingeschreven. Zij krijgen allemaal een enkele dosis DCR*PHXC. Patiënten met PH worden ingeschreven

zodanig dat de inclusie in Groep B achterloopt ten opzichte van Groep A met ten minste één dosisniveau. Daarnaast mag inclusie alleen plaatsvinden nadat is aangetoond dat er een aanvaardbaar veiligheidsprofiel is op hetzelfde dosisniveau in Groep A. In elke cohort doet ten minste één patiënt met PH1 mee.

Patiënten met PH die meedoen in Groep B, mogen meedoen aan het volgende onderzoek. Dit is een meervoudig doseringsonderzoek van DCR-PHXC. Ze mogen meedoen mits zij voldoen aan de vereiste voorwaarden voor deelname.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep B (PH-patiënten): tot 18 patiënten met PH1 of PH2 (uitgaande van 3 geplande cohorten: laag, gemiddeld en hoog dosis en één optioneel cohort, om de dosis van 6 mg / kg niet te overschrijden). Alle doses zullen worden toegediend in een dosiskoncentratie van 170 mg / ml. De startdosering bij patiënten is 1,5 mg per kg lichaamsgewicht. Dit deel van het onderzoek heeft maximaal 4 dosisniveaus met een maximum van 6,0 mg per kg. De dosisniveaus zullen geleidelijk toenemen in elke groep van tot 5 patiënten. Progressie naar het volgende dosisniveau zal echter alleen plaatsvinden als de veiligheidsresultaten van de vorige groep goed worden verdragen door normale, gezonde vrijwilligers Zie protocol paragraaf 3.2.

Inschatting van belasting en risico

Benefit / Risk Assessment

Een uitgebreide risico-batenanalyse wordt verstrekt in de IB. Kortom, er wordt geen voordeel van verwacht deelname aan deze studie. Maatregelen om de risico's voor gezonde proefpersonen en patiënten te minimaliseren PH is opgenomen in de volgende studieontwerpelementen:

Klinische laboratoriummonitoring: op het moment van deelname aan het onderzoek zijn studiedeelnemers verplicht om veiligheidslaboratoriumwaarden hebben binnen aanvaardbare bereiken. Seriële metingen van veiligheidslab parameters (CBC, aantal bloedplaatjes, creatinine, cytokinen, leverfunctietests) en coagulatie parameters zijn gepland met tussentijdse beoordeling zoals gedefinieerd in het SRC-charter.

Onderzoek in aanmerking komen: in paragraaf 3.10 wordt de selectie van subsidiabiliteitscriteria beschreven die bedoeld zijn om vermindering van het risico van reacties op een op oligonucleotide gebaseerde therapie.

Algehele dosering: het dosisbereik en de veelvouden die voor deze studie worden voorgesteld, zijn gebaseerd op een redde over het veiligheidsprofiel van dergelijke doses in niet-klinische toxiciteitsstudies. Bovendien een schildwacht doseringsstrategie zal worden toegepast om ervoor te zorgen dat

niet meer dan één gezonde vrijwilliger is blootgesteld aan actieve drugs aan het begin van elk nieuw dosisniveau.

Totaal bloedvolume verzameld: de volgende bloedvolumes worden verzameld tijdens de rechtszaak:

- o NHV: een totaal van ~ 120 ml
- o Volwassen PH-patiënten: een totaal van ~ 129.64 ml

Er werden geen specifieke significante toxiciteiten geïdentificeerd in niet-klinische farmacologie en toxicology studies met doses die gelijk zijn aan en aanzienlijk hoger zijn dan die in de geplande studie.

Contactpersonen

Publiek

Dicerna Pharmaceutical Inc

Dicerna Pharmaceutical Inc 87 Cambridgepark Drive
Cambridge MA 02140
US

Wetenschappelijk

Dicerna Pharmaceutical Inc

Dicerna Pharmaceutical Inc 87 Cambridgepark Drive
Cambridge MA 02140
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

7 - Een placebogecontroleerde, enkelblinde, monocentrische fase 1-studie bij normaal ... 2-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt
 - a. begrijpt de volledige aard en het doel van de studie, inclusief mogelijke risico's en bijwerkingen;
 - b. is bereid en in staat om alle studieprocedures na te leven, inclusief het verzamelen van 24-uurs urinestalen;
 - c. biedt geïnformeerde toestemming..
2. Mannelijk of vrouwelijk, ten minste 18 jaar oud op het moment van het verkrijgen van de geïnformeerde toestemming.
3. Gedocumenteerde diagnose van PH1 of PH2, bevestigd door genotypering (historisch beschikbare genotyperingsinformatie is aanvaardbaar voor studiegeschiktheid).
4. 24-uurs urineoxalaatuitscheiding $\geq 0,7$ mmol op ten minste één van de twee beoordelingen tijdens de screeningsperiode, met minder dan 30% variatie tussen beide oxalaatmetingen.
5. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 30 ml/min genormaliseerd tot 1,73 m² BSA, berekend met behulp van de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) -formule
6. Vrouwelijke en mannelijke proefpersonen en vrouwelijke partners van mannelijke patiënten die vruchtbaar zijn, moeten bereid zijn om (een) zeer effectieve en goedgekeurde anticonceptiemethode(n) te gebruiken vanaf de datum van geïnformeerde toestemming tot 12 weken na de laatste dosis van het experimentele geneesmiddel (EG). Een zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als tenminste één van de volgende:
 - a. Streng onthouding: wanneer dit in lijn is met de voorkeur en de gebruikelijke levensstijl van de patiënt. [Periodieke onthouding (bijv. kalender, ovulatie, temperatuurmethode, postovulatiemethode) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.]
 - b. Chirurgisch steriel (onderging een van de volgende chirurgische procedures: hysterectomie, bilaterale tubaligatie, bilaterale oöforectomie of bilaterale salpingectomie) en ten minste 6 weken na sterilisatie.
 - c. Gecombineerde hormonale orale anticonceptiva (oestrogeen en progesteron), geïmplanteerde of injecteerbare anticonceptiva in een stabiele dosis gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek, samen met een barrièremethode. Gecombineerde hormonale anticonceptie wordt enkel beschouwd als een zeer effectieve anticonceptiemethode als het geassocieerd is met remming van de ovulatie. Hormonale anticonceptie met progesterone alleen en geassocieerd met remming van de ovulatie wordt ook als een zeer effectieve antconcepiemethode beschouwd.
 - d. Intrauteriene middelen en condooms. Hormoonspiraaltje dat minstens 1 maand vóór het screeningsbezoek werd geplaatst..
 - e. Een gevasectomiseerde partner (minimaal 6 maanden na de procedure) voorafgaand aan het screeningsbezoek.
 - f. Postmenopauzale vrouwen: gedefinieerd als 12 maanden zonder menstruatie voorafgaand aan de screening en follikelstimulerend hormoon in serum (FSH) > 26 IE/l bij de screening.

7. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: een negatieve zwangerschapstest bij de screening en het bezoek op dag 0.
8. Patiënten met PH1 die minstens 4 weken voorafgaand aan de studie pyridoxine in stabiele doses krijgen, moeten bereid zijn om tijdens de studie op dezelfde stabiele dosis te blijven. In het onwaarschijnlijke geval dat een patiënt met PH2 pyridoxine krijgt, moet dit minstens 4 weken voordat de patiënt in de studie wordt opgenomen, stopgezet worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere nier- en/of levertransplantatie.
2. Lopende nierdialyse.
- 3 Gedocumenteerd bewijs van klinische manifestaties van systemische oxalose
4. Deelname aan een klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel binnen 4 maanden voor inschrijving. Bij gebruik van experimentele geneesmiddelen die Uoxalaat- en/of plasmaoxalaatconcentraties kunnen doen dalen, moeten deze concentraties naar de eerder baselinewaarden zijn teruggekeerd.
 - a. Als de patiënt al in een eerder cohort aan deze studie heeft deelgenomen (DCR-PHXC-101), moeten minimaal 8 weken verlopen zijn voordat hij/zij opnieuw kan worden ingeschreven en moet de urineoxalaatexcretie tot $\geq$ 80% van de baselinewaarden zijn teruggekeerd.;
5. Aanwezigheid van medische aandoeningen of comorbiditeiten die de naleving van de studie of de interpretatie van gegevens in gevaar kunnen brengen of de patiëntveiligheid kunnen beïnvloeden, met inbegrip van maar niet beperkt tot:
 - a. ernstige bijkomende ziekte,
 - b. routinevaccinatie binnen 30 dagen voor dosering en tot en met EOS-bezoek,
 - c. bekende oorzaken van actieve leverziekte/-letsel of transaminaseverhoging (bv. alcoholische leverziekte, nietalcoholische vetziekte/steatohepatitis (NAFLD/NASH),
 - d. een arts maakt zich zorgen over overmatig alcoholgebruik,
 - e. routinematig of chronisch gebruik van meer dan 3 gram acetaminofen per dag.
6. Geschiedenis van alcoholgebruik van meer dan 21 eenheden bij mannen, 14 eenheden bij vrouwen, per week, zoals bepaald door de onderzoeker. Zie Deel Error! Reference source not found. voor details.
7. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of tijdens deze studie of binnen 90 dagen na de laatste dosering van het EG een zwangerschap plannen.
8. Afwijkingen leverfunctietest (LFT): ALT en/of AST $>$ 1,5 keer de bovengrens van normaal (ULN) voor leeftijd en geslacht.
9. Geschiedenis van een of meer van de volgende reacties op een

oligonucleotidenbehandeling

a. Ernstige trombocytopenie

b. Hepatotoxiciteit

c. Ernstige griepachtige symptomen die in de beëindiging van de therapie resulteren

d. Gelokaliseerde huidreactie van de injectie (graad 3 of hoger), die in de beëindiging van de therapie resulteert.

e. Coagulopathie/klinisch significante verlenging van de stollingstijd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Enkelblind

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 26-03-2018

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

10 - Een placebogecontroleerde, enkelblinde, monocentrische fase 1-studie bij normaal ... 2-05-2025

Datum:	22-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2019
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-003534-89-NL

NCT03392896

NL64762.000.18