

Een placebogecontroleerd, dubbelblind, multicentrisch fase 2-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van DCR-PHXC oplossing voor injectie (subcutaan gebruik) bij patiënten met primaire hyperoxalurie

Gepubliceerd: 07-02-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair: Beoordelen van de werkzaamheid van DCR-PHXC bij het verminderen van de oxalaatlast in urine bij patiënten met PH (type 1 en 2) Key Secundair: Beoordelen van de werkzaamheid van DCR-PHXC bij het verminderen van de oxalaatlast in de urine na...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DCR-PHXC-201 (PHYOX 2)

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Hyperoxalurie, Primaire hyperoxalurie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dicerna Pharmaceuticals Inc

Overige ondersteuning: Dicerna Pharmaceuticals Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aangeboren fouten, Koolhydraatstofwisseling, Nierziekten, Primaire hyperoxalurie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair Eindpunt:

Het aandeel deelnemers met een reductie ten opzichte van de uitgangswaarde in 24-uurs Uox van ten minste 70%, op basis van een AUC en / of het bereiken van normalisatie of bijna-normalisatie van 24-uurs Uox op ten minste 2 opeenvolgende bezoeken, vanaf dag 90 Normalisatie van Uox wordt gedefinieerd als $<0,46 \text{ mmol} / 24 \text{ uur}$; bijna-normalisatie wordt gedefinieerd als $\geq 0,46$ tot $<0,60 \text{ mmol} / 24 \text{ uur}$ (waarden aangepast per $1,73 \text{ m}^2 \text{ BSA}$ bij deelnemers jonger dan 18 jaar).

Secundaire uitkomstmaten

'Key" secundair eindpunt:

AUC van dag 90 tot dag 180, gebaseerd op procentuele verandering van basislijn in 24-uurs Uox

Secundaire Eindpunten:

1. Procentuele verandering in het opgetelde oppervlak en het aantal nierstenen

2 - Een placebogecontroleerd, dubbelblind, multicentrisch fase 2-onderzoek ter beoor ... 3-05-2025

geïdentificeerd via nier-echografie van Baseline tot dag 180

2. Procentuele verandering in plasmaoxalaat van baseline tot dag 180 (alleen voor volwassenen)

3. Veranderingssnelheid in eGFR van basislijn tot dag 180

4. AE en SAE; verandering van baseline in 12-leads ECG, bevindingen van lichamelijk onderzoek, vitale functies en klinische laboratoriumtests

5. Populatie en individuele PK-parameters voor DCR-PHXC

Verkennde eindpunten

1. Aantal significante 'events' gedurende een periode van 6 maanden

2. TWS AUC van 24-uurs Uox van dag 1 tot dag 180, op basis van procentuele verandering ten opzichte van Baseline

3. Procentuele verandering in 24-uurs Uox van baseline tot dag 180

4. TWS AUC van 24-uurs urine-oxalaat-tot-creatinineverhouding van dag 90 tot dag 180, gebaseerd op procentuele verandering ten opzichte van baseline

5. Verandering van baseline tot dag 180 in de SF-36 en EQ-5D - 5L bij volwassenen; en in de PedsQL * bij kinderen

6. Uox in spot urine en 24-uurs urine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DCR*PHXC bestaat uit het geneesmiddel DCR*L1360, een synthetisch dubbelstrengs (hybride duplex) ribonucleïnezuur (RNA) oligonucleotide geconjugeerd met N-acetyl-D-galactosamine (GalNAc) aminosuikerresten, als steriele oplossing in water voor injectie (WFI). DCR-PHXC is ontwikkeld om selectief de activiteit te

verminderen van LDHA messengerribonucleïnezuur (mRNA) en lactaatdehydrogenase (LDH) in de lever, en als gevolg daarvan de productie van oxalaat in de lever te verminderen. DCR PHXC wordt ontwikkeld als behandeling voor PH, een uiterst zeldzame autosomale recessieve ziekte die wordt gekenmerkt door overmatige productie van oxalaat in de lever.

Het voorgestelde onderzoek is opgezet om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) van DCR PHXC versus placebo te evalueren bij patiënten met PH1 en PH2.

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordelen van de werkzaamheid van DCR-PHXC bij het verminderen van de oxalaatlast in urine bij patiënten met PH (type 1 en 2)

Key Secundair:

Beoordelen van de werkzaamheid van DCR-PHXC bij het verminderen van de oxalaatlast in de urine na verloop van tijd bij patiënten met PH

Secundair

1. Evalueren van het effect van DCR-PHXC op de steenbelasting bij patiënten met PH
2. Evalueren van het effect van DCR-PHXC op plasma-oxalaat bij patiënten met PH
3. Evalueren van het effect van DCR-PHXC op eGFR
4. Beoordelen van de veiligheid van DCR-PHXC bij patiënten met PH
5. Vaststellen van PK van DCR-PHXC bij patiënten met PH

Tertiaire / Verkennende:

1. Evalueren van het effect van DCR-PHXC op steengebeurtenissen bij patiënten met PH
2. Beoordelen van de werkzaamheid van DCR-PHXC bij het verminderen van de Uox-last bij patiënten met PH gedurende 6 maanden
3. Beoordelen van de werkzaamheid van DCR-PHXC bij het verminderen van Uox bij patiënten met PH na maand 6
4. Evalueren van het effect van DCR-PHXC op de urine-oxalaat-tot-creatinineverhouding bij patiënten met PH
5. Evalueren van het effect van DCR-PHXC op QoL-beoordelingen bij patiënten met PH
6. Evalueren van de relatie tussen Uox-spoturine en 24-uurs urinemeting bij patiënten met PH

Onderzoeksopzet

Dit is een 6 maanden durend gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek naar DCR-PHXC bij patiënten met primaire hyperoxalurie (PH1 en PH2).

Potentiële deelnemers worden gescreend over een periode van maximaal 6 weken voorafgaand aan randomisatie naar DCR-PHXC of placebo. Er worden ongeveer 40 deelnemers gescreend om 36 evalueerbare deelnemers te behalen.

Duur van het onderzoek; ongeveer 18 maanden van eerste deelnemer, eerste bezoek tot laatste deelnemer, laatste bezoek. Na voltooiing van het onderzoek krijgen in aanmerking komende deelnemers de mogelijkheid om deel te nemen aan een langlopend open-label verlengingsonderzoek (DCR-PHXC-301).

Geschikte deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 2 op 1 (DCR-PHXC versus placebo). Na de maximaal 35 dagen durende screening, bezoeken deelnemende patienten het ziekenhuis voor tussentijdse bezoeken to en met dag 180. Noot: er zijn 7 extra dagen voor deelnemers die voor de screening een afname dienen te doen van 24-uurs urinemonsters), of waarbij een herahling van een laboratorium bepaling niet niet geanalyseerd kan worden. De totale tijd in het onderzoek voor elke deelnemer is ongeveer 7 maanden.

Er komt een DSMC samen voor periodieke beoordeling van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens. De DSMC zal uit 3 stemgerechtigde leden bestaan die onafhankelijk zijn van het onderzoeksteam en de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het geneesmiddel DCR-PHXC is een synthetisch interfererend ribonucleïnezuur (RNAi) dat bestaat uit dubbelstrengs oligonucleotiden geconjugeerd met een N-acetyl-D-galactosamine (GalNAc) ligand. DCR PHXC is een lichtgele, steriele oplossing van het siRNA (DCR-L1360) in een concentratie van 170 mg/ml in water voor injectie (WVI). DCR-PHXC wordt maandelijks toegediend als subcutane (SC) injectie in buik of dij. Voor volwassenen en adolescenten (12-17 jaar oud) die ten minste 50 kg wegen, is de dosis DCR-PHXC 170 mg. Voor adolescenten die minder dan 50 kg wegen, is de dosis 136 mg. Bij kinderen van 6 tot 11 jaar wordt de dosis van DCR-PHXC berekend door een doorlopende evaluatie van farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) gegevens door middel van modellering en simulatie (M&S). Het placebo-vergelijkingsmiddel is een steriele, normale fysiologische 0,9% zoutoplossing zonder conserveringsmiddelen voor subcutane (SC) injectie, die dezelfde osmolaliteit heeft als de formulering van DCR-PHXC. Placebo wordt toegediend als subcutane (SC) injectie in buik of dij in een volume dat overeenkomt met de dosis van DCR-PHXC.

Inschatting van belasting en risico

Bij onderzoeken met andere geneesmiddelen van dezelfde klasse als het onderzoeksmiddel kwamen er bijwerkingen voor zoals het vrijkomen van immuunstoffen. Dit heet een afgifte van cytokines en is een reactie van het lichaam op verwondingen. Die reactie veroorzaakt een ontsteking, lichte roodheid, pijn, jeuk of zwelling op de plaats waar het onderzoeksmiddel werd geïnjecteerd (dit noemen we reacties op de injectieplaats). Er kan zich ook een verhoging van leverenzymen voordoen, wat kan wijzen op afwijkingen in de lever.

Andere symptomen die patiënten kunnen ontwikkelen zijn vermoeidheid, misselijkheid, overgeven, buikpijn of gevoeligheid rond de lever, koorts of huiduitslag. Patiënten kunnen door het onderzoeksmiddel ook spierpijn of -zwakte ervaren.

Bij oudere geneesmiddelen van dezelfde klasse als het onderzoeksmiddel werden de volgende dingen geobserveerd: veranderingen in de bloedstolling, een vermindering van bloedplaatjes (trombocytopenie) en lichte of matige afwijkingen in de lever. Het onderzoeksmiddel dat voor dit onderzoek wordt gebruikt kan risico's met zich meebrengen die we nog niet kennen of begrijpen. Er kunnen dus andere bijwerkingen voorkomen die nog niet bekend zijn.

Zie Protocol Paragraaf "2.3.3. Benoemde potentiële voordelen" en "2.3.5. Algemene risico-batenanalyse" voor de mogelijke voordelen van de deelname.

Contactpersonen

Publiek

Dicerna Pharmaceuticals Inc

Hayden Ave. 33
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Dicerna Pharmaceuticals Inc

Hayden Ave. 33
Lexington MA 02421
US

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)

Belangrijkste inclusive criteria:

- 24-uurs Uox-excretie * 0,7 mmol (aangepast per 1,73 m² lichaamsoppervlak [BSA] bij deelnemers <18 jaar oud) in beide collecties afgenomen in de screeningperiode. Van de eerste 24 geïncludeerde deelnemers moeten ten minste 12 deelnemers (50%) ten minste één 24-uurs Uox-excretie * 1,6 mmol hebben (aangepast per 1,73 m² BSA bij deelnemers jonger dan 18 jaar).
- Minder dan 20% variatie tussen de twee 24-uurs urinecreatinine-excretiewaarden [mmol / 24 uur / kg] afgeleid van de twee 24-uurs urinecollecties in de screeningperiode.
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij screening * 30 ml / min genormaliseerd op 1,73 m² BSA berekend met behulp van de CKD-EPI formule bij deelnemers van * 18 jaar, of de 2012 multivariate vergelijking van Schwartz bij deelnemers van 6 tot 17 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusive criteria

- Voorafgaande nier- of levertransplantatie; of geplande transplantatie binnen de onderzoeksperiode
- Op dit moment dialyse ontvangen of behoefte aan dialyse tijdens de onderzoeksperiode verwachten
- Plasma oxalaat > 30 *mol/L.
- Gedocumenteerd bewijs van klinische manifestaties van systemische oxalose (inclusief reeds bestaande retinale, hart- of huidcalcificaties, of geschiedenis van ernstige botpijn, pathologische fracturen of botvervormingen)
- Afwijkingen leverfunctietest (LFT): Alanine aminotransferase (ALT) en / of aspartaat aminotransferase (AST) > 1,5 maal de bovenlimiet van normaal (ULN) voor leeftijd en geslacht

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-08-2020
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
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
EudraCT	EUCTR2018-003098-91-NL
CCMO	NL68734.000.19