

EEN PLACEBOGECONTROLEERD, DUBBELBLIND, MULTICENTER FASE I ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID, FARMACOKINETIEK EN FARMACODYNAMIEK VAN EEN ENKELVOUDIGE DOSIS DCR-PHXC BIJ PATIËNTEN MET PRIMAIRE HYPEROXALURIE TYPE 3

Gepubliceerd: 28-09-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Hoofddoel: Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis DCR-PHXC bij patiënten met PH3 te evalueren
Secundaire doelstellingen: De plasma-PK van een enkele dosis DCR-PHXC karakteriseren bij patiënten met PH3
Om de werkzaamheid van een enkele...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PHYOX4 Studie

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

- Aangeboren metabolismestoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Hyperoxalurie, PH3

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dicerna Pharmaceuticals Inc

Overige ondersteuning: Dicerna Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DCR-PHXC, Primary Hyperoxaluria Type 3, Veiligheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie en ernst van de tijdens de behandeling optredende bijwerkingen,

SAE's en AESI

- Veranderingen ten opzichte van baseline in klinische

laboratoriumtestresultaten, waaronder hematologie, serumchemie en urineonderzoek

- Veranderingen ten opzichte van baseline in metingen van vitale functies

- Veranderingen ten opzichte van baseline in 12-afleidingen ECG-bevindingen

- Incidentie en aard van tijdens de behandeling optredende klinisch

significante bevindingen van lichamelijk onderzoek

Alle primaire eindpunten worden geëvalueerd vanaf de baseline tot het einde van de studie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Plasma PK-parameters van DCR-PHXC en zijn metabolieten, inclusief Cmax, AUC

2 - EEN PLACEBOGECONTROLEERD, DUBBELBLIND, MULTICENTER FASE I ONDERZOEK TER BEOORDEL ...

24-05-2025

(0-t) en AUC (0-inf), indien schatbaar

2. Het percentage deelnemers die een afname van > 30% bereiken vanaf de baseline in 24-uurs Uox bereiken ten opzichte van 2 opeenvolgende bezoeken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

hyperoxalurie type 3 werd voor het eerst genetisch gekarakteriseerd in 2010. Ongeveer 50% tot 65% van de personen met PH3 vertoonden een 'steen' vóór de leeftijd van 5 jaar. Hoewel de frequentie en ernst van 'steen'activiteit lijken af te nemen in de adolescentie en volwassenheid, 'steen'vorming kan gedurende het hele leven voorkomen.

Nefrocalcinose is slechts incidenteel gemeld bij personen met PH3. Na verloop van tijd kan de nierfunctie worden aangetast door frequente stenen en / of nefrocalcinose, resulterend in chronische nierziekte (CKD). De nierfunctie lijkt beter behouden te blijven bij personen met PH3 in vergelijking met die met PH1 of PH2. Tot op heden is er gerapporteerd dat slechts één persoon met PH3 een terminale nierziekte (ESRD) ontwikkeld. Bij deze 8-jarige patiënt hebben steenverwijderingsprocedures en urinewegobstructie mogelijk bijgedragen aan het verlies van de nierfunctie.

Momenteel zijn er geen therapieën goedgekeurd door overheids instanties voor de behandeling van patiënten met PH3. Een aantal ondersteunende therapieën wordt gebruikt om een aantal effecten van de ziekte te verzachten. De huidige medische behandeling, voordat nierfalen zich ontwikkelt, wordt ondersteund door hyperhydratatie, met aanbevelingen voor vochtinname van ten minste 3 liter per dag per m² BSA, bijvoorbeeld 5 l / dag voor een volwassene van 70 kg. Deze voorschriften kunnen problematisch zijn bij zuigelingen en peuters, waardoor een gastrostomiebuis moet worden geplaatst om een adequate nachtelijke vochttoediening te garanderen. Patiënten met deze aandoening lopen een aanzienlijk risico op ernstige complicaties tijdens periodes van toegenomen vochtverlies (koorts, diarree / braken en urineweginfecties) of wanneer de orale hydratatie wordt aangetast (na chirurgische procedures). Orale toediening van kaliumcitraat wordt gebruikt om de kristallisatie te remmen en de urine te alkaliseren.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis DCR-PHXC bij
3 - EEN PLACEBOGECONTROLEERD, DUBBELBLIND, MULTICENTER FASE I ONDERZOEK TER BEOORDEL ...

24-05-2025

patiënten met PH3 te evalueren

Secundaire doelstellingen:

De plasma-PK van een enkele dosis DCR-PHXC karakteriseren bij patiënten met PH3

Om de werkzaamheid van een enkele dosis DCR PHXC te beoordelen bij het verminderen van oxalaatbelasting bij patiënten met PH3

Onderzoeksopzet

A placebo-gecontroleerd, dubbel-blind, multicenter studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een eenmalige dosis DCR-PHXC

Inschatting van belasting en risico

Momenteel zijn er geen therapieën goedgekeurd voor de behandeling van PH. DCR-PHXC wordt onderzocht in 5 lopende onderzoeken bij gezonde vrijwilligers (HV) en patiënten met PH1 of PH2. Uit deze lopende onderzoeken zijn geen significante veiligheidsbevindingen naar voren gekomen. DCR-PHXC wordt goed verdragen door zowel gezonde vrijwilligers als deelnemers met PH1 en PH2

In onderzoeken met andere geneesmiddelen van dezelfde klasse als het onderzoeksgeneesmiddel zijn er voorvallen geweest zoals het vrijkomen van immuunstoffen, de zogenaamde cytokine-afgifte, een reactie van het lichaam op verwondingen, resulterend in ontsteking, milde roodheid, pijn, jeuk of zwelling op de plaats waar de onderzoeksbehandeling werd geïnjecteerd (reacties op de injectieplaats genoemd) en verhoogde leverenzymen kunnen wijzen op afwijkingen van de lever.

Andere symptomen die patiënten kunnen ontwikkelen, zijn vermoeidheid, misselijkheid, braken, buikpijn of gevoeligheid rond de lever, koorts of uitslag. Patiënten kunnen ook algemene spierpijn of zwakte hebben door het studiegeneesmiddel.

Waarnemingen van oudere geneesmiddelen van dezelfde klasse als het onderzoeksgeneesmiddel waren veranderingen in de bloedstolling, een afname van de bloedplaatjes (trombocytopenie genoemd) en milde of matige leverafwijkingen. Het onderzoeksmedicijn dat in dit onderzoek wordt gebruikt, kan risico's hebben die niet goed bekend of begrepen zijn. Daarom kunnen er andere risico's zijn die nog niet bekend zijn.

Bijwerkingen, tot nu toe waargenomen in afgeronde en lopende fase I onderzoeken met DCR-PHXC bij gezonde vrijwilligers en patiënten met PH.

In het afgeronde fase I onderzoek waren de meerderheid van de bijwerkingen mild

van aard en verdwenen ze zonder behandeling. Er waren geen ernstige bijwerkingen die verbonden waren aan het innemen van het onderzoeksmiddel. Bij de deelnemende proefpersonen die DCR-PHXC kregen, werden de onderstaande bijwerkingen gemeld:

- een reactie op de injectieplaats: lichte roodheid, gevoelig/pijnlijk aanvoelen, jeuk of zwelling op de plaats waar het onderzoeksmiddel werd ingespoten
- maag-darmklachten: misselijkheid, overgeven, buikpijn of gevoeligheid rond de lever;
- urologische klachten: vaak plassen
- Overige klachten zoals: vermoeidheid, koorts, huiduitslag, rugpijn/nierpijn, hoofdpijn, loomheid, menstruatiepijn, prikkelend gevoel van de huid van de onderbuik, neusverkouden, oorpijn, neusbloeding.

Contactpersonen

Publiek

Dicerna Pharmaceuticals Inc

Hayden Avenue 33
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Dicerna Pharmaceuticals Inc

Hayden Avenue 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)

1. Ten minste 6 jaar oud op het moment van ondertekening van het informed consent-assent.
Type deelnemer en ziekte kenmerken
2. Gedocumenteerde diagnose van PH3, bevestigd door genotypering (historisch beschikbare genotype-informatie is acceptabel om in aanmerking te komen voor studie)
3. 24-uurs Uox-uitscheiding $\geq 0,7$ mmol (aangepast per $1,73 \text{ m}^2$ BSA bij deelnemers <18 jaar) in beide collecties uitgevoerd in de screeningsperiode

De volledige lijst met inclusiecriteria is te vinden in het EudraCT-aanvraagformulier (en het onderzoeksprotocol)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande nier- of levertransplantatie; of geplande transplantatie binnen de onderzoeksperiode
2. Momenteel dialyse ondergaan of anticiperen op dialyse tijdens de onderzoeksperiode
3. Plasma-oxalaat $> 30 \mu\text{mol} / \text{L}$

De volledige lijst met uitsluitingscriteria is te vinden in het EudraCT-aanvraagformulier (en het onderzoeksprotocol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2020
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020
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	EUCTR2020-000344-67-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04555486
CCMO	NL74676.000.20

Resultaten

Datum eerste publicatie onderzoek

05-01-2022