

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van odevixibat (A4250) bij patiënten met het syndroom van Alagille (ASSERT)

Gepubliceerd: 16-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelstelling: Aantonen van de werkzaamheid van herhaalde dagelijkse doses van 120 µg/kg/dag odevixibat bij het verlichten van pruritus bij patiënten met ALGS. Secundaire doelstellingen: Bepalen van de impact van odevixibat op de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51192

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Albireo A4250-012 (ASSERT) Studie

Aandoening

- Lever- en galaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Syndroom van Alagille

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Albireo AB

Overige ondersteuning: Albireo AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Assert, Odevixibat (A4250), Syndroom van Alagille

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering in krabben vanaf baseline tot maand 6 (week 21 tot en met 24)

zoals gemeten met het Albireo ObsRO-instrument voor de verzorger.

Secundaire uitkomstmaten

Verandering van het gemiddelde van de in week 20 en 24 gemeten

galzuurconcentratie in serum ten opzichte van baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel is er geen goedgekeurde medische therapie voor de behandeling van pruritus bij patiënten met ALGS. De meeste patiënten vertonen ernstige, hardnekkige pruritus, die invaliditeit kan veroorzaken. Pogingen om jeuk te beheersen worden gedaan door ursodeoxycholzuur, colestyramine, rifampicine, ondansetron of naltrexon op te nemen in het behandelingsregime van de patiënt; deze middelen zijn op zijn best gedeeltelijk effectief.

Galwegomleidingschirurgie wordt af en toe gebruikt om hardnekkige jeuk met enig succes te behandelen. Behandeling van aanhoudende cholestase en progressieve levercirrose is ondersteunend en omvat meestal een choleretisch middel. Kasai hepatoportoenterostomie (HPE) is geprobeerd om de galstroom van de lever naar de darm te vergroten, maar in tegenstelling tot patiënten met galatresie, hebben degenen met ALGS die de procedure ondergaan een slechtere uitkomst. Ongeveer 15% tot 25% van de patiënten met ALGS heeft tijdens de kinderjaren een levertransplantatie nodig. Bij patiënten met ALGS is er een positieve respons op transplantatie, waarbij ongeveer 90% van de patiënten verbetering in leverparameters en enige mate van inhaalgroei vertoont. De 5-jaarsoverleving na transplantatie in deze populatie is ongeveer 80%

Door IBAT met hoge selectiviteit en potentie te remmen, heeft odevixibat het potentieel om de verhogingen van systemische galzuren die het gevolg zijn van cholestase en pruritus te verminderen bij patiënten met ALGS. De grondgedachte voor het gebruik van odevixibat is het verlagen van de serumgalzuurspiegels en het verminderen van de belangrijkste morbiditeit van pruritus, waardoor de gezondheid en het welzijn van patiënten met ALGS worden verbeterd. Door de verhogingen van systemische galzuren te verminderen, heeft odevixibat ook het potentieel om de leverfunctie te verbeteren en de progressie van leverschade bij patiënten met ALGS te wijzigen.

Bij volwassen gezonde vrijwilligers en pediatrische patiënten met cholestatische leverziekte was odevixibat over het algemeen veilig en werd het goed verdragen in alle afgeronde onderzoeken. Gemelde bijwerkingen waren voornamelijk van milde intensiteit. Buikpijn en diarree waren de meest voorkomende bijwerkingen bij volwassenen, en slechts 1 bijwerking van diarree werd gemeld in de pediatrische fase 2-studie. Op basis van het werkingsmechanisme van odevixibat als IBAT-remmer wordt dunne ontlasting of diarree verwacht.

Zuigelingen met ALGS hebben verhoogde serumgalzuren. Serumgalzuren zijn een indicator van verhoogde galzuren in de lever, waarvan wordt aangenomen dat ze op hun beurt een bijdragende rol spelen bij hepatische oxidatieve stress en fibrose. Het is aangetoond dat serum galzuurspiegels langetermijnresultaten kunnen voorspellen bij patiënten met galatresie; zelfs bij patiënten met succesvolle Kasai HPE-procedures (gedefinieerd als serumbilirubinespiegels $<1,5$ mg / dL 6 maanden na Kasai HPE); verhoogde serum galzuren kunnen aanhouden en kunnen een aanhoudend verlies van leverfunctie voorspellen. Evenzo hebben gegevens van het consortium Natural Course and Prognosis of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) en Effect of Biliaire Diversion (NAPPED) aangetoond dat serumgalzuurspiegels langetermijnresultaten kunnen voorspellen bij patiënten met PFIC Type 1 en Type 2. Deze Klinische waarnemingen, samen met preklinische gegevens die de nadelige impact van verhoogde galzuren op de lever aantonen, ondersteunen de hypothese dat het verlagen van serumgalzuren van nut kan zijn bij de langetermijnresultaten van patiënten met cholestatische leveraandoeningen, waaronder ALGS. Door de galzuurbelasting te verminderen, heeft odevixibat niet alleen het potentieel om de jeuk die gepaard gaat met chronische cholestase te verminderen, maar ook om leverschade of fibrose te verlichten of te vertragen en de langetermijnresultaten van de lever bij patiënten met ALGS te verbeteren. Het risico / baten-profiel van odevixibat bij patiënten met ALGS wordt aanvaardbaar geacht.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Aantonen van de werkzaamheid van herhaalde dagelijkse doses van 120 µg/kg/dag odevixibat bij het verlichten van pruritus bij patiënten met ALGS.

Secundaire doelstellingen:

Bepalen van de impact van odevixibat op de galzuurconcentratie in serum bij patiënten met ALGS.

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van odevixibat bij patiënten met ALGS.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-studie om de werkzaamheid en veiligheid van 120 µg / kg / dag odevixibat bij patiënten met ALGS te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen 2: 1 worden gerandomiseerd om odevixibat 120 µg / kg / dag of placebo te krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Zie schema van beoordelingen op pagina 23-26 van het protocol voor meer informatie.

De patiëntenparticipatie in dit onderzoek zal ongeveer 36 weken duren.

Gedurende deze periode zal de patiënt het ziekenhuis minstens 9 keer bezoeken.

Het screeningsbezoek en de behandelbezoeken duren 2 - 6 uur.

Tijdens deze bezoeken zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- lichamelijk onderzoek wordt uitgevoerd en er worden vragen gesteld over de medische geschiedenis.
- gewicht, lengte, bloeddruk, temperatuur en hartslag worden gemeten
- bloed- en urinemonsters zullen worden afgenomen.
- De onderzoeksarts zal bij vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd ook een zwangerschapstest uitvoeren.
- Proefpersonen worden gevraagd een eDiary bij te houden

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, zijn beschreven in de IB en patiëntinformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20
Göteborg 413 46

SE

Wetenschappelijk

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20
Göteborg 413 46
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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een mannelijke of vrouwelijke patiënt (van welke leeftijd dan ook) met genetisch bevestigde diagnose van ALGS. Een patiënt kan op basis van genetische testresultaten in het medische dossier worden gerandomiseerd. Als er geen genetische testresultaten beschikbaar zijn, worden er tests bij screeningbezoek 1 uitgevoerd en mag de patiënt pas worden gerandomiseerd nadat de genetische diagnose is bevestigd.
2. Patiënt moet een voorgeschiedenis van significante pruritus hebben en een door de verzorger gerapporteerde krabscore of een door de patiënt gerapporteerde jeukscore met een gemiddelde van ≥ 2 (op een schaal van 0 tot 4), zoals gemeten met het Albireo ObsRO-instrument (voor patiënten van <18 jaar oud) of het PRO-instrument (voor patiënten van >18 jaar oud) in de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie. Voor elke *s ochtends en *s avonds uitgevoerde wekelijkse beoordeling moeten minimaal 4 van de 7 verwachte scores worden geregistreerd. Het gemiddelde van de wekelijkse ochtendscores en het gemiddelde van de wekelijkse avondscores wordt gemiddeld om de pruritusscore te bepalen

zoals gemeten via ObsRO of PRO, als de patiënt ≥ 18 jaar oud is.

3. Patiënt moet bij baseline een verhoogde galzuurconcentratie in serum hebben. Elk van de bij screeningsbezoek 1 en screeningsbezoek 2 gemeten galzuurconcentraties in serum moet hoger zijn dan de bovengrens van normaal ($>ULN$)

4. Patiënt en/of wettelijke voogd moet(en) een toestemmingsformulier (en instemmingsformulier) ondertekenen indien van toepassing. Patiënten die tijdens het onderzoek 18 jaar oud worden (of de leeftijd bereiken waarop ze in hun land wettelijk meerderjarig zijn) moeten opnieuw toestemming geven om in het onderzoek te blijven

5. Verzorgers moeten bereid en in staat zijn om gebruik te maken van een eDiary-apparaat zoals bij het onderzoek vereist is en patiënten van ≥ 8 jaar oud moeten bereid zijn om een eDiary te gebruiken als zij hiertoe in staat zijn

6. Seksueel actieve mannen en vrouwen moeten akkoord gaan met het gebruik van een betrouwbare anticonceptiemethode met een faalpercentage van $\leq 1\%$ (zoals hormonale anticonceptie, spiraaltje of volledige onthouding) gedurende het gehele onderzoek en 90 dagen daarna (vanaf ondertekening van toestemmingsformulier tot 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt met een medische voorgeschiedenis of aanhoudende aanwezigheid van andere soorten leverziekte inclusief (maar niet beperkt tot) het volgende:

- a) galwegatresie
- b) Progressieve familiäre intrahepatische cholestase (PFIC)
- c) Benigne recidiverende intrahepatische cholestase
- d) Vermoede of bewezen leverkanker of metastase in de lever op beeldvormingsonderzoeken

2. Patiënt met een medische voorgeschiedenis of aanhoudende aanwezigheid van een andere ziekte of aandoening waarvan bekend is dat deze interfereert met absorptie, distributie, metabolisme (met name van galzuur) of excretie van geneesmiddelen in de darmen, inclusief (maar niet beperkt tot) inflammatoire darmziekte

3. Patiënt met een medische voorgeschiedenis of aanhoudende chronische (d.w.z. >3 maanden durende) diarree die intraveneuze vloeistof of voedingsinterventie vereist voor behandeling van de diarree en/of de sequelae hiervan

4. Patiënt heeft een bevestigde eerdere diagnose van infectie met humaan immunodeficiëntievirus of andere huidige en actieve, klinisch significante chronische infectie

5. Recente infectie waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met parenteraal anti-infectiemiddel is vereist binnen 4 weken vóór randomisatie (onderzoeksdag 1) of afronding van behandeling met oraal anti-infectiemiddel binnen 2 weken vóór de start van de screeningsperiode

6. Kanker binnen de afgelopen 5 jaar (met uitzondering van basaalcelcarcinoom)

7. Kanker >5 jaar vóór screening (met uitzondering van niet-leverkanker zonder aanwijzingen voor recidief)
8. Chronische nierziekte met een verminderde nierfunctie en een glomerulaire filtratiesnelheid van <70 ml/min/1,73 m²
9. Patiënt met een chirurgische voorgeschiedenis van verstoring van de enterohepatische circulatie (biliaire diversie-chirurgie) binnen 6 maanden vóór de start van de screeningsperiode
10. Patiënt heeft een levertransplantatie ondergaan of er is binnen 6 maanden vóór randomisatie een levertransplantatie gepland
11. Gedecompenseerde leverziekte, voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ascites, varicesbloedingen en/of encefalopathie
12. International normalized ratio (INR) >1,4 (de patiënt mag intraveneus met vitamine K worden behandeld, en als INR bij herbemonstering ≤1,4 is mag de patiënt worden gerandomiseerd)
13. Serumconcentratie alanine-aminotransferase (ALT) >10 × ULN bij screening
14. Serumconcentratie ALT >15 × ULN op enig tijdstip tijdens de afgelopen 6 maanden, tenzij voor de verhoging een alternatieve etiologie is bevestigd
15. Totaal bilirubine >15 × ULN bij screening
16. Patiënt lijdt aan een andere ongecontroleerde, recalcitrante pruritische aandoening dan ALGS. Voorbeelden omvatten (maar zijn niet beperkt tot) refractaire atopische dermatitis of andere primaire pruritische huidziekten
17. Een patiënte die zwanger is of borstvoeding geeft of die van plan is zwanger te worden binnen 24 weken vóór randomisatie
18. Patiënt met een medische voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of drugsgebruik. Patiënt moet akkoord gaan met afzien van gebruik van illegale drugs en alcohol tijdens het onderzoek
19. Toediening van galzuur- of lipidenbindende harsen en geneesmiddelen die de maag-darmmotiliteit vertragen
20. Patiënt heeft experimenteel een geneesmiddel, biologisch middel of medisch hulpmiddel gebruikt binnen 30 dagen voorafgaand aan screening of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, waarbij de langste periode geldt
21. Andere aandoeningen of afwijkingen die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar kunnen brengen of de deelname van de patiënt aan het onderzoek of de afronding van het onderzoek door de patiënt kunnen belemmeren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-12-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TBD
Generieke naam:	Odevixibat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2020-004011-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04674761
CCMO	NL75677.042.20