

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd dosisbereikonderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van SPR001 (Tildacerfont) bij volwassen patiënten met klassiek adrenogenitaal syndroom

Gepubliceerd: 01-07-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen van de dosisrespons van verschillende doses tildacerfont bij het beheersen van hormonen en het verminderen van tumoren in de teelballen gedurende 12 weken door de hormonale controle respons van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52374

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Werkzaamheid/veiligheid van tildacerfont bij volwassenen met klassiek AGS

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal
- Aandoeningen van de bijnier

Synoniemen aandoening

klassiek adrenogenitaal syndroom; 21-hydroxylase deficiëntie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Spruce Biosciences, Inc.

Overige ondersteuning: industrial funding by Spruce Biosciences;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: klassiek adrenogenitaal syndroom, tildacerfont

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een belangrijk doel van de behandeling van AGS is de vermindering van de bijnierhormonenspiegel. Daartoe zal in deze studie het effect van tildacerfont op A4-niveaus als primair eindpunt worden geëvalueerd.

Secundaire uitkomstmaten

Een belangrijk doel van de behandeling van AGS is de vermindering van de bijnierhormonenspiegel. Daartoe zal in deze studie het effect van tildacerfont op 17-OHP als een secundair eindpunt worden geëvalueerd. Verkennende eindpunten van de werkzaamheid beoordelen de bijkomende klinische voordelen van biomarkercontrole in verbetering van de QoL, acne, hirsutisme bij vrouwen, en TARTs bij mannen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AGS is een erfelijke genetische aandoening die de bijnieren aantast, een paar organen ter grootte van een walnoot boven de nieren. De ziekte beïnvloedt de productie van steroïde hormonen van de bijnieren, waaronder "glucocorticoïden" zoals cortisol, die de reactie van het lichaam op ziekte of stress reguleren.

Mensen met AGS hebben vaak abnormale niveaus van bepaalde geslachtshormonen die door de bijnieren geproduceerd worden, wat negatieve gevolgen kan hebben voor de algemene gezondheid. De huidige zorgstandaard voor AGS is het gebruik van glucocorticoïden (GC's). Deze kunnen aanzienlijke bijwerkingen hebben en werken niet altijd goed bij de behandeling van AGS. Een niet-steroïde behandeling zoals het onderzoeksgeneesmiddel tildacerfont (SPR001) dat helpt bij het beheersen van de bijnierhormonenspiegels kan gunstig zijn voor AGS-patiënten. Onderzoek betekent dat het onderzoeksgeneesmiddel niet is goedgekeurd door de regelgevende instanties voor gebruik als geneesmiddel. Het doel van dit onderzoek is om te zien of tildacerfont veilig en effectief is in het verminderen van het niveau van bepaalde hormonen in het lichaam van de patiënt.

Omdat dit een wetenschappelijk onderzoek is, is het ook belangrijk om informatie te verzamelen over patiënten met AGS die geen tildacerfont krijgen. Daarom wordt tildacerfont vergeleken met "placebo", een medicijn dat eruit ziet als een onderzoeksmiddel, maar geen tildacerfont of een andere actieve stof bevat.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen van de dosisrespons van verschillende doses tildacerfont bij het beheersen van hormonen en het verminderen van tumoren in de teelballen gedurende 12 weken door de hormonale controle respons van tildacerfont te vergelijken met een placebo, een 'nepmedicijn', en vervolgens te beoordelen of het verhogen van de dosis tildacerfont de hormonale controle respons bij individuele proefpersonen gedurende de resterende 40 weken verbetert.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn: het beoordelen van de veiligheid van tildacerfont over een periode van 77 weken, evalueren of het verbeteren van de hormonale controle ook de klinische resultaten bij AGS proefpersonen over 12 en 77 weken zal verbeteren en beoordelen of behandeling met tildacerfont een vermindering van de totale dagelijkse dosis steroïden bij proefpersonen mogelijk zal maken.

Onderzoekopzet

Deze studie bestaat uit een inlooperperiode en 3 behandelingsperiodes (A, B en C). In de inlooperperiode wordt de therapietrouw van de proefpersonen met achtergrondsteroïden bevestigd. In deel A (duur van 12 weken) zullen de proefpersonen in een één op één verhouding gerandomiseerd worden om de behandeling met een van de drie doses tildacerfont of placebo te starten. De proefpersonen zullen maandelijks hun hormonen, klinische symptomen en veiligheidsparameters laten beoordelen. In deel B (duur van 12 weken) zullen proefpersonen die de controle over hun hormonen, met name androstenedione, hebben bereikt, doorgaan met de dosis die zij in deel A hebben gekregen. Bij

proefpersonen die geen controle over androstenedione of placebo hebben gekregen, zal de dosis in deel A (tildacerfont of placebo) in week 12 worden geëscaleerd naar de eerstvolgende hogere dosis. Proefpersonen die nog steeds geen hormonale controle hebben bereikt, zullen worden geëscaleerd naar de eerstvolgende hogere dosis in week 24. In deel C (duur van 46 weken) zullen alle proefpersonen die de hormonale controle over androstenedione hebben bereikt, hun dagelijkse steroïdendosis met 5 mg in hydrocortisonequivalenten tot 2 keer mogen verlagen. Proefpersonen die geen controle hebben gekregen, zullen de dosis van week 24 tot en met week 77 blijven ontvangen.

Een optionele Open-Label Vervolgperiode biedt aanvullende open-label behandeling met 200 mg QD tildacerfont gedurende maximaal 240 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen elke dag een placebo (tijdens de Run-in Periode) of een toegewezen studiemiddel (tijdens de Behandelingsperiode) mondeling met het avondeten innemen, dat om 18.00 uur of later moet worden gegeten. Het studiemiddel kan indien nodig tot 30 minuten na afloop van het diner worden ingenomen. Deel A: De eerste 12 weken van de Behandelingsperiode zal een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, dosis-rangerend onderzoek zijn. De proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 om ofwel placebo ofwel tildacerfont te krijgen bij een dosis van 50 mg eenmaal daags (QD), 100 mg QD of 200 mg QD. Bezoeken aan het onderzoekscentrum zullen om de 4 weken plaatsvinden. Deel B: Tijdens de tweede 12 weken van de Behandelingsperiode krijgen alle proefpersonen een actief geneesmiddel (tildacerfont), met een mogelijke dosis-escalatie voor proefpersonen die hiervoor in aanmerking komen. Proefpersonen en onderzoekers blijven blind voor eerdere behandelingen in deel A en de dosis van tildacerfont in deel B. De bezoeken aan de kliniek vinden elke 6 weken plaats. Deel C: Gedurende de laatste 46 weken van de Behandelingsperiode worden alle proefpersonen geëscaleerd naar 200 mg QD, met periodieke mogelijkheden voor GC-vermindering voor in aanmerking komende proefpersonen. Proefpersonen en onderzoekers zullen blind blijven voor eerdere behandelingen in deel A en de dosis tildacerfont in deel B. Kliniekbezoeken vinden om de 6 tot 12 weken plaats. Proefpersonen die verdergaan in de optionele Open-Label Vervolgperiode krijgen maximaal 240 weken behandeling met 200 mg QD tildacerfont en komen in aanmerking om bij elk bezoek de hoogte van de GC-dosis aan te passen. Na voltooiing van de Open-Label Vervolgperiode gaan proefpersonen een follow-upperiode van 30 dagen in. Proefpersonen die niet verdergaan in de optionele Open-Label Vervolgperiode krijgen na voltooiing van Behandelingsperiode deel C gaan proefpersonen een follow-upperiode van 30 dagen in. Aan het einde van de onderzoeksbehandeling zullen proefpersonen het Glucocorticoid (GC) regime en het mineralocorticoid regime (indien van toepassing) zoals vastgesteld gedurende de loop van het onderzoek blijven handhaven tot het 30 dagen durende follow-upbezoek, tenzij de onderzoeker vaststelt dat de klinische toestand van de patiënt een dosismwijziging noodzakelijk maakt. Na voltooiing van het onderzoek wordt GC-behandeling gehandhaafd als de behandelend arts van de proefpersoon vindt dat dit kan.

Inschatting van belasting en risico

Gezien het ernstige karakter van AGS en de beperkingen en risico's van chronische steroïdentherapie zijn nieuwe behandelingsmethoden nodig voor patiënten met AGS. Gezien 1) het aanvaardbare algemene veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van tildacerfont bij gezonde vrijwilligers en proefpersonen met AGS; 2) het vermogen om het waargenomen risico op LFT-verhoging te monitoren, dat omkeerbaar is en optreedt bij hogere blootstellingen dan in deze studie wordt verwacht; en 3) het bewijs van afname van ACTH, 17-OHP en A4 bij meervoudige dosisniveaus zoals getest in vorige Fase 2 studies, is de Sponsor van mening dat het benefit-to-risk-profiel het verdere klinische onderzoek van tildacerfont bevordert, inclusief dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoek van verlengde behandeling met tildacerfont voor maximaal 1 jaar bij proefpersonen met AGS. Een optionele Open-Label Vervolgperiode biedt aanvullende open-label behandeling met 200 mg QD tildacerfont gedurende maximaal 240 weken.

Contactpersonen

Publiek

Spruce Biosciences, Inc.

Junipero Serra Boulevard 2001 Suite 640
Daly City, CA 94014
US

Wetenschappelijk

Spruce Biosciences, Inc.

Junipero Serra Boulevard 2001 Suite 640
Daly City, CA 94014
US

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. Mannelijke en vrouwelijke personen ≥ 18 jaar tijdens screening.
2. Heeft een bekende jeugddiagnose van klassiek AGS als gevolg van 21-hydroxylase deficiëntie op basis van genetische mutatie in CYP21A2 en/of (op enig moment) gedocumenteerd verhoogd 17-OHP en op dit moment behandeld met HC, HC-acetaat, predison, prednisolon, methylprednisolon (of een combinatie van deze GCs).
3. Voor proefpersonen met de zoutverspillende vorm van CAH, heeft de proefpersoon een stabiele dosis mineralocorticoïdenvervanging gehad gedurende ≥ 1 maand voor de screening.
4. stemt ermee in de anticonceptierichtlijnen te volgen. Mannelijke proefpersonen moeten er ook mee instemmen om geen sperma te doneren gedurende de hele behandelingsperiode en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van het studiemedicijn.
5. Is in staat om alle onderzoeksprocedures en -risico's te begrijpen en geeft schriftelijk geïnformeerde toestemming om aan alle aspecten van het protocol te voldoen.
6. Heeft androstenedione (A4) $>$ bovengrens van de normaalwaarde (ULN) bij zowel de screening als in week 4 (gemeten voor de GC-ochtenddosering) bij dagelijkse GC-dosis < 30 mg OF heeft A4 $> 2.5 \times$ ULN bij zowel screening als in week 4 (gemeten voor de GC-ochtend dosering).
7. Heeft een stabiele, suprafysiologische dosis Glucocorticoïde (GC)-vervanging gekregen (gedefinieerd als ≥ 15 mg/dag en ≤ 60 mg/dag in HCe) gedurende ≥ 1 maand voorafgaand aan screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een verdenking of bekende diagnose van een andere bekende vorm van klassiek AGS (anders dan als gevolg van 21-hydroxylase-deficiëntie)
2. Een voorgeschiedenis met bilaterale adrenalectomie of hypopituitarisme
3. Een voorgeschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor tildacerfont, een van zijn hulpstoffen, of een andere CRH1-receptorantagonist
4. Huidige behandeling met dexamethason als GC-therapie voor AGS
- a. Eerdere behandeling met dexamethason is toegestaan indien de overstap op een

alternatief GC-schema (bijv. HC, prednison of prednisolon) in ≥ 1 maand voor screening heeft geleid tot een stabiele dosering GC-substituut.

5. Niet-naleving van het doseringsschema voor GC of onderzoeksgeneesmiddel in de aanlooperperiode (gedefinieerd als het innemen van $<80\%$ van de verwachte dosis op basis van gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel)

6. Met klinische tekenen of symptomen van bijnierinsufficiëntie

7. Met een klinisch significante onstabiele medische aandoening, medisch significante ziekte of chronische ziekte in de 30 dagen voor screening, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:

a. Een bestaande maligniteit of <3 jaar remissie van een maligniteit, anders dan met succes behandelde lokale huidkanker

b. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van <45 ml/min/1,73 m²

c. Huidige leverziekte of voorgeschiedenis van leverziekte (met uitzondering van het syndroom van Gilbert).

d. Geschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik in het afgelopen jaar, of een belangrijke geschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik waardoor de proefpersoon waarschijnlijk niet op betrouwbare wijze kan deelnemen aan het onderzoek, op basis van de mening van de onderzoeker.

e. Actieve hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirus (hiv) bij screening.

f. Proefpersonen die van plan zijn om tijdens het onderzoek bariatrische chirurgie te ondergaan worden uitgesloten.

g. Elke andere aandoening die van invloed zou zijn op de veiligheid van de proefpersoon of de interpretatie van studieresultaten.

8. Psychiatrische aandoeningen, inclusief maar niet beperkt tot bipolaire stoornis, schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen die met medicatie niet effectief onder controle zijn en die een negatieve invloed kunnen hebben op de meewerking met het onderzoek.. Symptomen zoals hallucinaties, wanen en psychose zijn exclusief. Bovendien:

a. Bewijs voor ernstige depressiviteit, bipolaire stoornis, schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, ernstige depressiviteit met psychotische kenmerken of een andere psychotische stoornis in de 6 voorafgaande maanden

b. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-score van >12 voor depressie of angst bij de screening of in week 6

9. Heeft of had een klinisch significante afwijking in het elektrocardiogram (ecg) of in het klinisch laboratoriumonderzoek. Afwijkende uitslagen die met de medisch toezichthouder besproken moeten worden om geschiktheid voor dit onderzoek te bepalen zijn onder meer:

a. Klinisch significante afwijkingen in het ecg, waaronder een met Fridericia gecorrigeerde QT-interval (QTcF) van >450 milliseconde (ms) voor mannelijke deelnemers en >470 ms voor vrouwelijke deelnemers

b. Alanineaminotransferase (ALAT) $>2 \times$ ULN

c. Totaal bilirubine $>1,5 \times$ ULN

d. Totaal galzuren $> 5 \times$ ULN

10. Regelmatig nachtdiensten draaien

11. Deelnemers met reisplannen/werkschema's waarbij ze frequent van tijdzone (> 2 uur) veranderen, moeten voor inschrijving door de medisch toezichthouder

goedgekeurd worden.

12. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

13. Gebruik van een ander onderzoeksgeneesmiddel in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langst is) voor de screening tot aan het eind van het onderzoek

14. Gebruik van de volgende geneesmiddelen in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langst is) voor dag 1 tot aan het eind van het onderzoek

. rosiglitazon, aromataseremmers, testosteron of groeihormonen of elke andere medicatie of supplement die de veiligheid van de proefpersoon of de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden

b. medicijnen genoemd in sectie 13.1

15. Bloeddonatie of ontvangst vanaf 90 dagen voor screening tot aan het eind van het onderzoek; donatie of ontvangst van trombocyten, leukocyten of plasma in de 30dagen voor screening tot aan het eind van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-05-2021
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: SPR001
Generieke naam: tildacerfont

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
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	EUCTR2019-004764-22-NL
CCMO	NL72678.091.20