

Onderbreking van behandeling met tiratricol in mannelijke proefpersonen met monocarboxylaattransporter 8 deficiëntie (MCT8 deficiëntie): een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek

Gepubliceerd: 25-10-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516124-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Het evalueren van de effecten van onderbreking van tiratricol-behandeling (placebogroep) op de totale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53686

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

reTRIACt

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal
- Schildklieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Allan-Herndon-Dudley syndroom, MCT8 deficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rare Thyroid Therapeutics

Overige ondersteuning: Rare Thyroid Therapeutics International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allan-Herndon-Dudley Syndroom, MCT8, Schildklierhormoon analoog, Triac

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Percentage van deelnemers dat voldoet aan het noodcriterium (totale T3-serumwaarde > ULN) op basis van monsters verkregen tijdens de dubbelblinde gerandomiseerde behandelingsperiode van 30 dagen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Verandering in variabelen van serumschildklierhormoon (T3, T4, TSH, fT3 en fT4) tussen de baseline (start van de gerandomiseerde behandelingsperiode) en het einde van de gerandomiseerde behandelingsperiode (voltooiing of noodcriterium)
- Verandering in variabelen van serumschildklierhormoon (T3, T4, TSH, fT3 en fT4) tussen het begin van de tiratricol-toediening bij de screening en de laatste meting vóór de randomisatie (alleen Groep B)
- Verandering in de cardiovasculaire variabelen van uitgebreide ECG-onderzoeken, 24-uurs ABPM en hartslagbeoordelingen tussen de laatste meting voor de aanvang van de gerandomiseerde behandelingsperiode en het einde van de gerandomiseerde behandelingsperiode (voltooiing of noodcriterium)

- Serumconcentraties van tiratricol
- Verandering in serum-SHBG tussen de baseline (start van de gerandomiseerde behandelingsperiode) en het einde van de gerandomiseerde behandelingsperiode (voltooiing of noodcriterium)
- Tijd (dagen) tussen de randomisatie en het moment waarop aan het noodcriterium wordt voldaan of het moment waarop de gerandomiseerde behandelingsperiode wordt voltooid (wat zich het eerste voordoet)

Verkennde werkzaamheidseindpunten:

- Verandering in variabelen van serumschildklierhormoon (T3, T4, TSH, fT3 en fT4) tussen de baseline (start van de gerandomiseerde behandelingsperiode) en het einde van de periode van opvolging
- Verandering in variabelen van serumschildklierhormoon (T3, T4, TSH, fT3 en fT4) tussen het einde van de gerandomiseerde behandelingsperiode (voltooiing of noodcriterium) en het einde van de periode van opvolging
- Evaluatie van slaapvariabelen geregistreerd in dagboeken en vragenlijsten voor ouders/verzorgers vanaf de inschrijving tot de voltooiing van het onderzoek
- Aantal en structuur van tiratricol-metaboliëten
- Individuele metaboliëtenconcentraties en verhouding metaboliëten:tiratricol
- Populatie-PK-resultaten voor tiratricol
- Relatie tussen totale T3-serumconcentraties en serumconcentraties van tiratricol
- Relatie tussen ongewenste geneesmiddelreacties en serumconcentraties van tiratricol

Resultaten van populatie-PK-analyses worden los van het Klinisch

Onderzoeksrapport gerapporteerd. Gegevens van dit onderzoek kunnen ook deel uitmaken van een analyse gebundeld met andere tiratricol-onderzoeken.

Veiligheidseindpunten:

- Veiligheidsevaluatie d.m.v. beoordelingen van:
 - o Ongewenste voorvallen
 - o Veiligheidslaboratoriumvariabelen (compleet bloedbeeld, nier- en leverbiomarkers in serum, totale en LDL-cholesterol)
 - o Variabelen van standaard vitale functies (temperatuur, ademhaling, hartslag en bloeddruk)
 - o 24 uren ABPM
 - o Gewicht
 - o ECG-evaluaties
 - o Lichamelijke onderzoeken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schildklierhormoon is belangrijk voor de ontwikkeling van de hersenen en veel andere weefsels. Het hormoon moet de cellen van deze weefsels binnenkomen via 'poorten/kanalen' om te kunnen werken. Een van deze poorten heet MCT8. De hersenen zijn afhankelijk van MCT8 om schildklierhormoon binnen te laten. Als MCT8 niet goed werkt (zoals bij MCT8-deficiëntie), zal minder of geen schildklierhormoon de hersenen binnenkomen, wat resulteert in ontwikkelingsstoornissen. Dit is de oorzaak van de ernstige ontwikkelingsachterstand en neurologische problemen die worden gezien bij patiënten met MCT8-deficiëntie.

Tegelijkertijd zijn andere lichaamsweefsels, zoals de spieren en de lever, niet

afhankelijk van MCT8 om schildklierhormoon in hun cellen te ontvangen. Bij patiënten met MCT8-deficiëntie is het bloedniveau van het actieve schildklierhormoon in deze organen te hoog, wat resulteert in negatieve effecten zoals spieraftak, een laag lichaamsgewicht en perifere thyreotoxicose.

Helaas is er op dit moment geen goedgekeurde effectieve behandeling voor patiënten met MCT8 deficiëntie beschikbaar. In het verleden is de standaardbehandeling voor een te snel werkende schildklier, bestaande uit schildklier remmende medicatie in combinatie met het toedienen van het schildklierhormoon levothyroxine, toegepast bij patiënten met MCT8 deficiëntie. Dit heeft (mogelijk) een positief effect op de negatieve effecten van het verhoogde niveau van het actieve schildklierhormoon in andere lichaamsweefsels dan het brein. Deze behandeling verhoogt het niveau van het actieve schildklierhormoon in het brein niet en heeft daarom naar verwachting geen positief effect op de ontwikkelingsstoornis. Deze behandeling wordt daarom nu niet toegepast bij patiënten met MCT8 deficiëntie.

Tiratricol (ook wel Triac genoemd) is een specifiek soort schildklierhormoon dat niet de normale weg voor schildklierhormonen hoeft te gebruiken om in de hersenen te komen.

Het doel van dit onderzoek is om meer te weten te komen over het gebruik van het onderzoeksmiddel tiratricol voor de behandeling van MCT8-deficiëntie.

In het onderzoek worden 16 jongens onderzocht, vanaf 4 jaar oud, die MCT8-deficiëntie hebben.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516124-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Het evalueren van de effecten van onderbreking van tiratricol-behandeling (placebogroep) op de totale serumconcentraties van triiodothyronine (T3), gemeten door middel van vloeistofchromatografie-tandem massaspectrometrie (LC-MS/MS), en van de behoefte aan noodbehandeling met tiratricol, vergeleken met voortgezette tiratricol-behandeling (tiratricol-groep) bij mannelijke deelnemers die een diagnose hebben van MCT8-deficiëntie en een stabiele onderhoudsdosis van tiratricol krijgen

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tiratricol-behandeling
- Het evalueren van het effect van tiratricol-behandeling op schildklierhormoonmetingen in serum, geslachtshormoonbindende globuline (SHBG) en cardiovasculaire metingen
- Het evalueren van de serumconcentraties van tiratricol

Verkennde doelstellingen:

- Het evalueren van het effect van tiratricol-behandeling op schildklierhormoonmetingen in serum (vanaf de baseline tot het einde van de periode van opvolging)

- Het evalueren van het effect van tiratricol-behandeling op basisslaapmetingen zoals geregistreerd in dagboeken en vragenlijsten voor ouders/verzorgers
- Het onderzoeken van de aanwezigheid en identiteit van metabolieten van tiratricol
- Het verkennen van de relatie tussen farmacokinetische (PK) en veiligheids- en werkzaamheidseindpunten, en de invloed van kenmerken van de deelnemer op PK

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, multicenter, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij minstens 16 evalueerbare mannelijke deelnemers die een diagnose hebben van MCT8-deficiëntie. Mannelijke deelnemers vanaf 4 jaar oud (bij de randomisatie) die een stabiele onderhoudsdosis van tiratricol krijgen, worden gerandomiseerd om 30 dagen lang een placebo of tiratricol te nemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers in groepen A en B die voldoen aan het criterium voor stabiele doses en alle randomisatiecriteria gaan door naar de gerandomiseerde behandelingsperiode. Deze deelnemers worden in een van de volgende groepen 1:1 gerandomiseerd op dubbelblinde wijze en worden 30 dagen behandeld of totdat ze aan het noodcriterium voldoen (wat zich het eerste voordoet): Tiratricol-groep: De stabiele dosis van de tiratricol-behandeling van de deelnemer aanhouden zoals deze werd toegediend in de inloop-/dosistitratieperiode (wanneer het criterium voor stabiele doses bevestigd is). Placebogroep: Dezelfde doseringsfrequentie en hetzelfde aantal tabletten per dosis als de stabiele onderhoudsdosis vóór de randomisatie, met overeenkomende placebotabletten.

Inschatting van belasting en risico

Gezien de lage kwaliteit van leven, het ontbreken van een effectieve therapie, de verwachte gunstige effecten op chronische thyreotoxicose bij patiënten met MCT8-deficiëntie, zullen de risico's voor en de belasting voor de deelnemers in ieder geval in verhouding staan tot de potentiële waarde van het onderzoek en de gunstige effecten voor de deelnemende patiënten met MCT8-deficiëntie. Bovendien zullen deelnemers worden uitgenodigd om deel te nemen aan een programma voor compassievol gebruik nadat ze de huidige studie hebben voltooid, wat het voordeel biedt van blijvende toegang tot een potentieel effectieve behandeling, wanneer er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Contactpersonen

Publiek

Rare Thyroid Therapeutics

Klara Norra Kyrkogata 26
Stockholm SE 111 22
SE

Wetenschappelijk

Rare Thyroid Therapeutics

Klara Norra Kyrkogata 26
Stockholm SE 111 22
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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke deelnemers met een diagnose van een pathogene mutatie in het MCT8-gen, bevestigd door middel van een genetische test.
2. Totale T3-serumconcentratie boven de ULN van het leeftijdsspecifieke normale bereik:
 - a) op het moment van de diagnose (of van het monster dat het kortst vóór de eerste behandeling met tiratricol werd genomen) voor deelnemers die momenteel met tiratricol worden behandeld
 - b) in het monster dat tijdens het screeningsbezoek wordt afgenomen, of het

meest recente monster van de standaardzorg vóór de screening, voor deelnemers die nog nooit tiratricol hebben genomen en/of het middel op dit moment niet nemen.

3. Deelnemers zijn 4 jaar of ouder op het moment van de randomisatie.

Deelnemers die < 4 jaar oud zijn tijdens de screening, maar 4 jaar oud zullen zijn op het moment van de randomisatie, moeten met de medisch toezichthouder worden besproken.

4. Een door de ouders of de wettelijke voogd ondertekend en gedagtekend toestemmingsformulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ernstige ziekte of recente zware operatie die geen verband houdt met MCT8-deficiëntie (naargelang het oordeel van de hoofdonderzoeker), gedefinieerd als:

- Aandoeningen waarvoor de deelnemer herhaaldelijk in het ziekenhuis wordt opgenomen, waardoor het waarschijnlijk moeilijk is om mee te doen aan het onderzoek.
- Ernstige ziekte in de 3 maanden voor het screeningsbezoek waardoor het voor de deelnemer waarschijnlijk moeilijk is om volledig mee te doen aan het onderzoek en/of waardoor de beoordeling van de totale T3-serumwaarde en/of de veiligheid in het gedrang komt.
- Ingrijpende operatie in de 3 maanden voor het screeningsbezoek of gepland tijdens het onderzoek, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, grote abdominale/thoracale/neurochirurgische ingrepen.
- Grote/kleine abdominale en/of kaak- en gezichtsingrepen die de toediening en/of absorptie van het onderzoeksmiddel kunnen belemmeren.

2. Lichaamsgewicht < 10 kg bij het screeningsbezoek.

3. Patiënten die tijdens de onderzoeksperiode meedoen of gaan meedoen aan andere therapeutische en/of interventionele klinische onderzoeken.

4. Voorgeschiedenis van allergische reacties op componenten van tiratricol of een van de hulpstoffen in het onderzoeksmiddel.

5. Deelnemers met een contra-indicatie voor behandeling met tiratricol of hulpstoffen in het onderzoeksmiddel.

6. Deelnemers die andere T3-analogen, levothyroxine of propylthiouracil gebruiken.

Naast deze toelatingscriteria moeten deelnemers op het moment van de randomisatie ook voldoen aan andere criteria om te kunnen beginnen met de gerandomiseerde behandelingsperiode.

Randomisatiecriteria:

1. Bevestiging dat aan het criterium voor stabiele doses is voldaan.

2. Afwezigheid van een nieuwe of verergerde medische of chirurgische aandoening die voldoet aan exclusiecriterium #1.

3. Bevestiging dat de deelnemer minstens 4 jaar oud is op het moment van de

randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-07-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Emcitate
Generieke naam:	tiratricol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2024-516124-34-00
EudraCT	EUCTR2022-001478-78-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05579327
CCMO	NL81812.078.22