

Een open-label vervolgonderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van DCR PHXC oplossing voor injectie (subcutaan gebruik) bij patiënten met primaire hyperoxalurie

Gepubliceerd: 11-02-2019 Laatst bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512260-54-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair Het effect evalueren van DCR PHXC op geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) in deelnemers met PH1. Secundair 1....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54596

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DCR-PHXC-301 (PHYOX 3)

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 (a Novo Nordisk Company)

Overige ondersteuning: Dicerna Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aangeboren fouten, Koolhydraatstofwisseling, Nierziekten, Primaire hyperoxalurie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair Eindpunten:

1. Verandering in eGFR op jaarbasis in deelnemers met PH1.

Hoofd Secundaire Eindpunten:

1. De incidentie en ernst van door de behandeling optredende bijwerkingen

('treatment-emergent adverse events', TEAE) en ernstige bijwerkingen ('serious adverse events', SAE)

2. Verandering ten opzichte van baseline in 12 afleidingen electrocardiogram

(ECG), uitkomsten van lichamelijk onderzoek, vitale lichaamsfuncties en

klinische laboratoriumtesten (hematologie, chemie, coagulatieparameters en

urineonderzoek)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire Eindpunten:

1. Het aandeel deelnemers met een 24-uurs Uox-niveau ($<0,46$ mmol / 24 uur of $\geq 0,46 - <0,60$ mmol / 24 uur [aangepast per $1,73$ m² lichaamsoppervlak (BSA) bij deelnemers <18 jaar]) elk beoordelingstijdstip met driemaandelijke intervallen gedurende het onderzoek in PH1, PH2 en PH3 deelnemerssubgroepen
2. Het percentage deelnemers met een spot-urine-oxalaat-tot-creatinine-ratio \leq de ULN of $\leq 1,5 \times$ ULN op elk beoordelingstijdstip gedurende het onderzoek in de PH1-, PH2- en PH3-deelnemerssubgroepen
3. Verandering van Baseline in het aantal stenen evenementen gedurende een periode van 12 maanden, jaarlijks in jaar 1, jaar 2, enz. in PH1, PH2 en PH3 deelnemer
4. Verandering van de uitgangswaarde in de nierstenen en nefrocalcinose-graad waargenomen in jaar 1, jaar 2, enz. in PH1, PH2 en PH3 deelnemer
5. Het aantal deelnemers met ernstige CKD (GFR = $15-29$ ml / min) of ESRD (GFR <15 ml / min); aangepast per $1,73$ m² BSA bij deelnemers van de leeftijd <18 jaar in PH1, PH2 en PH3 deelnemer
6. Verandering baseline in de vragenlijst (SF-36®) en EQ-5D-5L * bij volwassenen; en in de Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL *) bij kinderen in PH1, PH2 en PH3 deelnemer
7. Area under the curve (AUC) van 24-uurs Uox van dag 90 tot dag 180, gebaseerd op procentuele verandering ten opzichte van de basislijn in PH1, PH2 en PH3 deelnemerssubgroepen. Dit eindpunt zal alleen worden beoordeeld bij deelnemers die zijn gerandomiseerd naar placebo in een eerdere studie met DCR-PHXC en bij pediatrische broers en zussen van deelnemers die met succes een Dicerna-studie met DCR-PHXC hebben afgerond

8. Percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in 24-uurs Uox met tussenpozen van 3 maanden gedurende het onderzoek. Dit eindpunt zal pas na maand 6 worden beoordeeld bij de deelnemers die zijn gerandomiseerd naar placebo in een eerdere studie met DCR PHXC en bij pediatrische broers en zussen van deelnemers die met succes een Dicerna-studie met DCR-PHXC hebben afgerond dit eindpunt wordt pas na maand 6 beoordeeld

9. Percentage en absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de oxalaat-tot-creatinine-ratio ter plaatse van de urine op elk beoordelingstijdstip gedurende het onderzoek in subgroepen van deelnemers aan PH1, PH2 en PH3. Bij pediatrische broers en zussen wordt dit eindpunt pas na 6 maanden beoordeeld

Verkennde Eindpunten:

1. Het jaarlijkse tempo van afname van eGFR bij deelnemers met PH2 en PH3
2. Populatie en/of individuele farmacokinetische (PK) parameters voor DCR PHXC, zoals klaring (CL) en schattingsvolume (V), AUC curve, maximale waargenomen concentratie (Cmax), minimale waargenomen concentratie (Cmin), tijd tot maximale concentratie (Tmax) en terminale eliminatiehalfwaardetijd (t1/2)

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-gezant (messenger) ribonucleïnezuur (mRNA) en lactaatdehydrogenase (LDH) in de lever, en dientengevolge de productie van oxalaat in de lever te verminderen. DCR-PHXC wordt ontwikkeld als behandeling voor primaire hyperoxalurie (PH), een uiterst zeldzame autosomale recessieve ziekte die wordt gekenmerkt door een overmatige productie van oxalaat in de lever.

Het voorgestelde onderzoek is ontworpen om patiënten die eerder aan fase 1- en fase 2-onderzoeken naar DCR-PHXC deelnamen, langdurige toegang tot DCR-PHXC te verschaffen en om de veiligheid en werkzaamheid van DCR-PHXC bij patiënten met PH op de lange termijn te beoordelen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512260-54-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

Het effect evalueren van DCR PHXC op geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) in deelnemers met PH1.

Secundair

1. Het identificeren van het aandeel van deelnemers met genormaliseerde of bijna-genormaliseerde Uox
2. Om het percentage deelnemers te identificeren met een spot-urine-oxalaat-tot-creatinine-ratio \leq de ULN of $\leq 1,5 \times$ ULN
3. Het effect evalueren van DCR-PHXC op steenincidenten bij patiënten met PH
4. Het effect evalueren van DCR-PHXC op niersteenbelasting en nefrocalcinose-graad bij patiënten met PH
5. Het evalueren van de incidentie van chronisch nierfalen en de eindfase van nierziekte ESRD in deelnemers met PH.
6. Het effect evalueren van DCR-PHXC op beoordelingen van kwaliteit van leven bij patiënten met PH.
7. De werkzaamheid beoordelen van DCR-PHXC als het gaat om vermindering van de Uox-belasting bij patiënten met PH
8. Om de werkzaamheid op lange termijn van DCR-PHXC te beoordelen bij het verminderen van de Uox-belasting bij patiënten met PH

Tertiair/verkennend

1. Om het effect van DCR-PHXC op eGFR te evalueren bij deelnemers met PH2 en PH3
2. Het karakteriseren van de PK van DCR-PHXC bij patiënten met PH

Onderzoeksopzet

Dit is een langetermijn open-label, fase 3 vervolgonderzoek naar DCR-PHXC bij patiënten met primaire hyperoxalurie die eerder deelnamen aan onderzoeken naar DCR-PHXC. Bovendien kunnen pediatische broers en zussen van deelnemers die ofwel met succes een Dicerna Pharmaceuticals, Inc.-studie van DCR-PHXC hebben voltooid of 24 weken deelname aan studie DCR-PHXC-204 hebben voltooid, worden ingeschreven; dergelijke deelnemers worden "kinderbroers en -zussen" genoemd.. Naar verwachting zullen ongeveer 75 deelnemers in het onderzoek ingeschreven worden. Alle deelnemers ontvangen open-label DCR-PHXC. De deelname duurt tot 6 jaar of tot DCR-PHXC commercieel of anderszins beschikbaar is voor de deelnemer.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het geneesmiddel DCR-PHXC is een synthetisch interfererend ribonucleïnezuur (RNAi) dat bestaat uit dubbelstrengs oligonucleotiden geconjugeerd met een 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 De dosis bij kinderen van 0 tot 11 jaar (inclusief) zal 3,5 mg/kg zijn, met een maximum van 170 mg.

Inschatting van belasting en risico

Momenteel zijn er geen behandelingen voor patiënten met PH goedgekeurd door regelgevende instanties. Er wordt een aantal ondersteunende behandelingen gebruikt in een poging om enkele effecten van de aandoening te beperken, maar de getroffen patiënten lopen aanzienlijke risico's op ernstige complicaties zoals nierstenen, nefrocalcinose, nierfalen en systemische weefselbeschadiging door oxalaatafzetting. Een gecombineerde lever- en niertransplantatie is de enige oorzakelijke behandeling maar wordt ook geassocieerd met complicaties op korte en lange termijn. Een behandeling met DCR-PHXC heeft als mogelijk voordeel dat het de overmatige productie van oxalaat in de lever kan verminderen of stoppen en zo een gecombineerde lever- en niertransplantatie overbodig maakt bij patiënten die nog geen niervervangende therapie ondergaan. Mogelijke risico's van DCR-PHXC omvatten kleine verhogingen van leverfunctietests, spierschade en het stimuleren van patroonherkenningsreceptoren (bv. Toll-like receptoren) wat leidt tot de afgifte van cytokinen, ontsteking en reacties op de injectieplaats. Deze risico's kunnen worden gecontroleerd en zijn waarschijnlijk omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel. Uit de voorlopige resultaten van het lopende onderzoek, DCR-PHXC-101, blijkt het potentieel van DCR-PHXC om de 24-uurs Uox-waarden bij patiënten bijna of volledig te normaliseren. De opdrachtgever en de medische toezichthouder van de organisatie voor contractonderzoek (CRO) blijven een doorlopende risico-batenanalyse uitvoeren.

Contactpersonen

Publiek

Dicerna Pharmaceuticals Inc (a Novo Nordisk Company)

Hayden Ave. 75
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Dicerna Pharmaceuticals Inc (a Novo Nordisk Company)

Hayden Ave. 75
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)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

"ROLL-OVER" DEELNEMERS EN HUN PEDIATRISCHE FAMILIELEDEN

1. Deelnemers komen vanaf de geboorte in aanmerking voor dit onderzoek.
2. gedocumenteerde diagnose van PH, bevestigd door genotypering (historisch

beschikbare genotype-informatie is acceptabel om in aanmerking te komen voor studie)

3. Deelnemer heeft succesvol een Dicerna Pharmaceuticals, Inc. Studie DCR-PHXC afgerond, of is een broer of zus van een deelnemer, die met succes een Dicerna-studie van DCR-PHXC heeft voltooid.

a) Voor deelnemers die overstappen van een meervoudige doserings onderzoek met DCR-PHXC, moet de start deelname plaatsvinden binnen een periode van 25 tot 75 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie. Om 'gaten' in de toediening van DCR-PHXC zo klein mogelijk te houden, moet er alles aan worden gedaan om deelnemers in te sluiten zodra alle beoordelingen van de vorige studie zijn voltooid. Er moet worden genoteerd of de deelnemer de 24-uurs Uox-verzameling aan het einde van de studie (EOS) moest herhalen omdat niet aan de criteria was voldaan.

4. Geschatte GFR bij screening ≥ 30 ml / min genormaliseerd tot 1,73 m² BSA, berekend met behulp van de vergelijkingen gevonden in Sectie 8.2.4.1 (protocol). Voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met serum creatinine lager dan de 97,5 percentiel van een gezonde populatie (Bier et al. 2010).

In Nederland moeten kinderen van 0 tot 5 jaar PH1 hebben om in aanmerking te komen voor inschrijving. PEDIATRISCHE patiënten met PH2 of PH3 komen niet in aanmerking voor inschrijving, aangezien de werkzaamheid van DCR-PHXC nog niet is vastgesteld bij patiënten met PH2 of PH3.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

"ROLL-OVER" DEELNEMERS EN HUN PEDIATRISCHE FAMILIELEDEN

1. Voorafgaande nier- of levertransplantatie; of geplande transplantatie binnen de onderzoeksperiode
2. Op dit moment dialyse ontvangen of behoefte aan dialyse tijdens de onderzoeksperiode verwachten
3. Gedocumenteerd bewijs van klinische manifestaties van systemische oxalose

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 29-10-2019

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2019

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: 14-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2020

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: 01-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-512260-54-00

Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2018-003099-10-NL

NCT04042402

NL68771.000.19