

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde fase II-studie om de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van sonlicromanol te onderzoeken bij kinderen met genetisch bevestigde mitochondriale aandoeningen ("KHENERGYC").

Gepubliceerd: 20-10-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Evalueren van het effect van sonlicromanol op de ernst van motorische symptomen bij kinderen met genetisch bevestigde mitochondriale aandoeningen die oxidatieve fosforylering beïnvloeden gedurende een behandelingsperiode van 6 maanden met behulp van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54867

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KHENERGYC (KH176-204)

Aandoening

- Overige aandoening
- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

MELAS spectrum ziekten, Stofwisselingsziekten

Aandoening

Mitochondriële aandoeningen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Khondrion B.V.

Overige ondersteuning: Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO); Khondrion B.V. (Sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerde dubbelblinde studie, Mitochondriale ziekte, Pediatrische studie, Sonlicromanol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering t.o.v. baseline (gemeten op dag 1 vóór toediening) in de Gross
Motor Function Measure -88 (GMFM-88).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Veranderingen t.o.v. baseline (uitgangswaarde, gemeten op dag 1 vóór
toediening) van:

1. 9-gaats pintest
2. 10 meter lopen test
3. Modified Tardieu-schaal voor spasticiteit
4. Barry-Albright Dystonia-schaal (BAD)
5. Schaal voor de beoordeling van ataxie (SARA)
6. Pediatrische evaluatie van invaliditeit (computer adaptieve test) (PEDI-CAT)

7. International Pediatric Mitochondrial Disease Scale (IPMDS) (totaal en voor elk domein en afzonderlijk item).
8. Zarit-22 Burden schaal
9. NeuroQL-SF
10. Door de arts gescoorde globale indruk van verandering (7-punts Likert-schaal)
11. Patiënt / verzorger scoorde globale indruk van verandering (7-punts Likert-schaal)
12. Patiënt / verzorger scoorde de indruk van verandering op door de patiënt geïdentificeerde 3 meest vervelende symptomen veroorzaakt door mitochondriale ziekte (7-punts Likert-schaal)
13. Groei en gewicht

Andere eindpunten:

14. Percentage responders op de door de arts gescoorde en de patiënt / verzorger scoorde een globale indruk van verandering (gedefinieerd als patiënten met enige verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde)
15. Farmacokinetische eindpunten (T_{max} , C_{max} , C_{dal} , AUC_{inf} , AUC_{tau} , $T1 / 2$ en CL / F)
16. Veiligheids- / tolerantie-eindpunten (TEAE's, verandering ten opzichte van baseline in vitale functies (SBP, DBP, PR), ECG- en laboratoriumparameters)
17. Metabolomica en biomarkers in plasma en urine
18. Algehele mortaliteit
19. Eindpunten van smakelijkheid / aanvaardbaarheid van de studiemedicatie:

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mitochondriale ziekten (MD) zijn zeldzame, progressieve, multi-systeem, vaak vroeg beginnende en fatale aandoeningen die zowel kinderen als volwassenen treffen. Ondanks vooruitgang in het begrip van mitochondriale aandoeningen, zijn de behandelingsopties uiterst beperkt en tot op heden grotendeels ondersteunend. Daarom is er dringend behoefte aan nieuwe behandelingen. Sonlicromanol (KH176) is een oraal klein molecuul in ontwikkeling voor de behandeling van deze aandoeningen. De huidige studie onderzoekt de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van sonlicromanol bij kinderen (vanaf de geboorte tot 17 jaar) met een genetisch bevestigde mitochondriale ziekte waarvan bekend is dat het gendefect een of meer oxidatieve fosforyleringsenzymen negatief beïnvloedt en die lijden aan motorische symptomen.

Doel van het onderzoek

Evalueren van het effect van sonlicromanol op de ernst van motorische symptomen bij kinderen met genetisch bevestigde mitochondriale aandoeningen die oxidatieve fosforylering beïnvloeden gedurende een behandelingsperiode van 6 maanden met behulp van de Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88).

Onderzoeksopzet

De eerste fase van de studie is een adaptieve PK-studie met een behandelingsduur van 4 dagen (naar verwachte steady state bij de meeste proefpersonen) in de volgende leeftijdsgroepen: geboorte - 1 jaar, 1-2 jaar, 2-6 jaar, 6-12 jaar en 12 jaar- 17 jaar. Een leeftijdsgroep moet ten minste 3 proefpersonen bevatten voordat deze wordt geanalyseerd. De proefpersonen zullen 4 dagen open-label sonlicromanol oraal innemen in de verwachte dosis voor volwassenen. Na voltooiing van de inschrijving in een leeftijdsgroep, zullen de farmacokinetische gegevens van die leeftijdsgroep worden geanalyseerd om de pediatrische equivalente dosis voor volwassenen te bevestigen die daarna in de tweede fase van het onderzoek zal worden gebruikt. Oudere leeftijdsgroepen zullen eerder worden onderzocht dan jongere leeftijdsgroepen.

In de tweede fase worden de proefpersonen gerandomiseerd (per leeftijdsgroep) over 2 groepen. Groep 1 krijgt gedurende 24 weken tweemaal daags oraal een

dosis sonlicromanol in de pediatrische equivalente dosis. Groep 2 krijgt gedurende 24 weken tweemaal daags een placebo. Een laatste vervolgbezoek is gepland 2 weken na de inname van de laatste dosis van de behandelperiode.

Duur van deelname van proefpersonen:

De totale duur van het onderzoek voor in aanmerking komende proefpersoon wordt geschat op ongeveer 7 maanden, bestaande uit maximaal 4 weken screening, 27 weken (6 maanden) behandeling en 2 weken follow-up na de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit een behandeling met sonlicromanol in een pediatrische equivalente orale dosis (PED) gedurende 4 dagen en vervolgens sonlicromanol in pediatrische equivalente orale dosis of placebo tweemaal daags gedurende 26 weken. Volgens Physiologically Based Pharmacokinetics Modeling (PBPK-modellering) zullen de hierbeneden aangegeven doses per leeftijdsgroep naar verwachting resulteren in vergelijkbare exposure in volwassenen met een mitochondriale ziekte, gedoseerd met 100 mg BID. Populatiedosis (mg) Pasgeborenen (0-28 dagen) 2 Baby's (1-2,5 maanden) 4 Baby's (2,5-12 maanden) 12 Peuters (1-2 jaar) 23 Jonge kinderen (2-6 jaar) 33 Kinderen van middelbare leeftijd (6-12 jaar) 55 Adolescenten (12-17 jaar) 80 De dosis kan in elke leeftijdsgroep waar nodig worden gewijzigd op basis van de resultaten van de adaptieve farmacokinetische studie (voorafgaand aan de dubbelblinde behandelingsperiode).

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan de deelname aan deze studie zijn de mogelijkheid op ongunstige reacties op de studiemedicatie, gelijktijdige medicatie, invasieve onderzoeksprocedures zoals bloedafnames en de risico's gerelateerd aan het ondergaan van de verschillende studie-procedures zoals de ECG/ registraties. Aan de uitvoer van de verschillende testen/vragenlijsten zijn geen risico's verbonden. De deelnemer kan zich echter tijdens de testen gefrustreerd voelen en de testen kunnen progressie (verergering) van de ziekte aantonen, wat verontrustend kan zijn. De meest voorkomende adverse events geassocieerd aan sonlicromanol, waargenomen in klinische studies, zijn abnormale hartslag en in zeer hoge doses (met plasmaconcentraties 10-20 keer hoger dan beoogd in deze studie) duizeligheid, een vreemd gevoel rond de mond (bijvoorbeeld tinteling gevoel, gevoelloosheid) en QTc interval verlenging. Toediening van equivalenten van de in dit onderzoek gebruikte dosering en daarmee beoogde plasmaconcentraties was in eerdere onderzoeken over het algemeen veilig en werd goed verdragen. Verwacht wordt dat deze studie de patiëntenpopulatie van deze mitochondriale aandoeningen ten goede zal komen door de ontwikkeling van een nieuwe therapie te bevorderen en meer informatie te verstrekken aan mensen die potentiële behandelingen voor mitochondriale ziekten onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Khondrion B.V.

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525EX
NL

Wetenschappelijk

Khondrion B.V.

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525EX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd tussen 0 maanden en 17 jaar
2. Genetisch bevestigde mitochondriale ziekte, waarvan bekend is dat het gendefect een of meer oxidatieve fosforyleringsysteemenzymen negatief beïnvloedt, en die lijden aan motorische symptomen, op basis van het oordeel van de onderzoeker.
3. Abnormale grove motoriek en / of aanwezigheid van ten minste één klinisch significant motorisch symptoom (hypotonie, spierzwakte, ataxie, dystonie,

chorea en / of spasticiteit) op basis van het oordeel van de onderzoeker

4. Vóór in de adaptieve PK-fase en vóór randomisatie naar de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase: GMFM-88 Totaalscore $\leq 96\%$

5. Vóór inclusie in de adaptieve PK-fase en vóór randomisatie naar de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase: IMPDS-score ≥ 10

6. Stabiele ziektesymptomen sinds het vorige routine controlebezoek (consistent met een score van *stabiel* op het item *ziekteverloop sinds vorige IPMDS* van de IPMDS) naar de mening van de onderzoeker.

7. Schriftelijke geïnformeerde (patiënt / ouder / verzorger) toestemming, in staat en bereid om te voldoen aan de studievereisten van het studieprotocol.

8. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn om zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de hele studie, d.w.z. gecombineerde (oestrogeen- en progestageen bevattende) orale, intra vaginale of transdermale hormonale anticonceptie die gepaard gaat met remming van de eisprong; orale, injecteerbare of implanteerbare hormonale anticonceptie met alleen progestageen geassocieerd met remming van ovulatie; gebruik van een spiraaltje; een intra-uterien hormoonafgiftesysteem, bilaterale eileidersocclusie en vasectomie van de partner. Elke hormonale anticonceptiemethode moet worden aangevuld met een barrièremethode (bij voorkeur mannencondoom). Vasectomie-partner wordt beschouwd als een zeer effectieve anticonceptiemethode, op voorwaarde dat de partner de enige seksuele partner van de patiënt is en dat de vasectomie-partner een medische beoordeling van het chirurgische succes heeft ontvangen. Seksuele onthouding wordt alleen als een zeer effectieve methode beschouwd als deze wordt gedefinieerd als het afzien van heteroseksuele omgang gedurende de gehele risicoperiode die aan de studiebehandelingen is verbonden. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld in relatie tot de duur van de klinische studie en de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding (bijv. Kalender-, ovulatie-, symptothermische, post-ovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.

Opmerking 1: Natuurlijke methoden voor gezinsplanning, vrouwencondoom, cervicale kap of pessarium worden in de context van dit onderzoek niet als adequate anticonceptiemethoden beschouwd.

Opmerking 2: Om als niet in de vruchtbare leeftijd te worden beschouwd, moeten potentiële vrouwelijke proefpersonen gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening operatief zijn gesteriliseerd (bilaterale tubaligatie, hysterectomie of bilaterale ovariëctomie).

Opmerking 3: KH176 is niet-genotoxisch gebleken, beoordeeld op basis van de Ames-test, Chromosomale Aberratie-test en in vivo Micronucleus-test. Bovendien is een aanzienlijke systemische blootstelling van de blootstelling aan (~ 2,5 ml) sperma uiterst onwaarschijnlijk. Echter, totdat reproductie toxicologische onderzoeken hebben bevestigd dat KH176 de normale reproductie bij volwassen mannetjes en vrouwtjes niet nadelig beïnvloedt en ook ontwikkelingstoxiciteit bij de nakomelingen veroorzaakt, moeten de volgende anticonceptiemaatregelen in acht worden genomen:

- mannelijke proefpersonen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd

moeten bereid zijn condooms te gebruiken tijdens het hele onderzoek.

- vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd van mannelijke proefpersonen moeten bereid zijn om geschikte anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het hele onderzoek, dwz een hormonale anticonceptiemethode (pil, vaginale ring, pleister, implantaat, injecteerbaar, hormoonmedicijn spiraaltje) of een spiraaltje.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Operatie van het maagdarmkanaal met verwijdering van maag, twaalfvingerige darm of jejunum die de absorptie kunnen verstoren. Voeding via een gastrostomiesonde is echter toegestaan.
2. Behandeling met onderzoeksmedicatie binnen 3 maanden of 5 maal de halfwaardetijd van het onderzoeksproduct (welke van de twee het langst is) voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie.
3. Klinisch relevante cardiovasculaire aandoeningen of risicofactoren voor aritmie:
 - a. Abnormaal ECG (inclusief QTcF die het 95e percentiel overschrijdt voor het leeftijds- en geslachtsafhankelijke QTc-interval (<https://www.qtccalculator.org>) en / of abnormale structuur van functionele 2D ECHO
 - b. Systolische bloeddruk (SBP) boven het 95e percentiel voor het geslacht, leeftijdsgroep en lengtepercentiel bij screening of baseline bij enkelvoudige meting
 - c. Geschiedenis van acuut of chronisch hartfalen, (familie) geschiedenis van onverklaarde syncope of aangeboren lang en kort QT-syndroom of plotseling overlijden
 - d. Hyperkaliëmie of hypokaliëmie; hypomagnesiëmie of hypermagnesiëmie; hypocalciëmie of hypercalciëmie (normale laboratoriumwaarden; te beoordelen door investeerder)
4. Klinisch relevante abnormale laboratoriumresultaten:
 - a. Aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 keer de bovengrens van normaal (ULN), of bilirubine > 3 x ULN. Als een patiënt ASAT of ALAT > 3 x ULN maar <3,5 x ULN heeft, is herbeoordeling naar goeddunken van de onderzoeker toegestaan.
 - b. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid onder leeftijdsgeschikte limieten (volgens de formule: $40,9 * ((1,8 / \text{Cystatine C})^{0,93})$):
<2 maanden: <25 ml / min / 1,73 m²
2 maanden tot 1 jaar: <35 ml / min / 1,73 m²
> 1 jaar: <60 ml / min / 1,73 m²
 - c. Alle andere klinisch relevante parameters bij screening of baseline zoals beoordeeld door de onderzoeker.
5. Geschiedenis van overgevoeligheid of eigenaardigheid voor een van de componenten van de onderzoeksmedicatie.
6. Medische geschiedenis van drugsmisbruik (illegale drugs zoals cannabinoïden,

amfetaminen, cocaïne, opiaten of problematisch gebruik van voorgeschreven medicijnen zoals benzodiazepines, opiaten).

7. Het gebruik van een van de volgende medicatie en / of supplementen binnen 4 weken of 5 keer de halfwaardetijd (welke van de twee het langst is) voorafgaand aan de eerste dosering van de studiemedicatie:

een. (multi) vitamines, co-enzym Q10, vitamine E, riboflavine en antioxidantensupplementen (inclusief, maar niet beperkt tot idebenone / EPI-743, mitoQ); tenzij stabiel gedurende ten minste één maand vóór de eerste dosering en stabiel blijft gedurende de studie.

b. elke medicatie die de mitochondriale werking negatief beïnvloedt (inclusief maar niet beperkt tot valproïnezuur, glitazonen, statines, antivirale middelen, amiodaron en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)), tenzij stabiel gedurende ten minste een maand voor de eerste dosering en blijft stabiel gedurende de studie.

Opmerking: mitoQ en alle medicatie die de mitochondriale werking negatief beïnvloedt zijn toegestaan, zolang de dosis stabiel is geweest gedurende ten minste één maand voorafgaand aan de eerste dosering en stabiel blijft gedurende de studie.

c. alle sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4-remmers (alle *conazolen-antischimmelmiddelen*, antivirale middelen tegen hiv, grapefruit).

d. sterke CYP3A4-inductoren (inclusief antivirale middelen tegen HIV, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid, pioglitazon, troglitazon).

e. elk medicijn waarvan bekend is dat het de cardiale repolarisatie beïnvloedt, tenzij het QTc-interval bij screening normaal is tijdens een stabiele behandeling gedurende een periode van twee weken, of 5 halfwaardetijden van het medicijn en zijn belangrijkste metaboliet (en), afhankelijk van welke periode het kortst is (alle antipsychotica, verschillende antidepressiva: nor / amytriptyline, fluoxetine, anti-emetica: domperidon (Motilium®), granisetron, ondansetron).

f. elke medicatie die wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 met een smalle therapeutische breedte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-03-2021
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sonlicromanol
Generieke naam:	Sonlicromanol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2021

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	EUCTR2020-003124-16-NL
CCMO	NL75221.091.20