

DP13 * Een fase-II-onderzoek bij patiënten met primair hyperaldosteronisme voor de evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en tolerantie van DP 13, een aldosteronsynthaseremmer, over een 8 weken durende behandelingsperiode

Gepubliceerd: 04-02-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstellingen* Het bepalen van de werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 (alle dosisgroepen gezamenlijk) voor verlaging van de aldosteron-renine ratio in plasma (ARR) ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54894

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DP13C201 study

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

primair hyperaldosteronisme

Aandoening

Hormonal diseases

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: DAMIAN Pharma AG

Overige ondersteuning: Industry (Damian Pharma)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: een aldosteronsynthaseremmer, fase 2, primair hyperaldosteronisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Verandering in de aldosteron-renine ratio in plasma (ARR) van de uitgangswaarde (dag 1) ten opzichte van het einde van de 8 weken durende periode van dagelijkse orale behandeling met DP13 (dag 56) voor alle dosisgroepen gezamenlijk
- * Verandering in de gemiddelde 24-uurs ambulante systolische bloeddruk (aSBP) van de uitgangswaarde (dag 1) ten opzichte van het einde van de 8 weken durende periode van dagelijkse orale behandeling met DP13 (dag 56) voor alle dosisgroepen gezamenlijk

Secundaire uitkomstmaten

- * Optreden van tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (TEAE) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE) in de loop van het gehele onderzoek
- * Verandering in de zittend in de praktijk opgenomen systolische bloeddruk (oSBP) van de uitgangswaarde (dag 1) ten opzichte van het einde van de 8 weken

durende periode van dagelijkse orale behandeling met DP13 (dag 56) voor alle dosisgroepen gezamenlijk

* Verandering in de plasma-ARR ten opzichte van de uitgangswaarde (dag 1) ten opzichte van praktijkbezoeken om de andere week (week 2, week 4, week 6) en ten opzichte van het einde van de 8 weken durende dagelijkse orale behandeling met DP13 (dag 56) in elke individuele dosisgroep

* Verandering in de 24-uurs aSBP van de uitgangswaarde (dag 1) ten opzichte van het einde van de 8 weken durende periode van dagelijkse orale behandeling met DP13 (dag 56) in elke individuele dosisgroep

* Verandering in oSBP ten opzichte van de uitgangswaarde (dag 1) ten opzichte van praktijkbezoeken om de andere week (week 2, week 4, week 6) en ten opzichte van het einde van de 8 weken durende periode met dagelijkse orale behandeling met DP13 (dag 56) in elke individuele dosisgroep

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie paragraaf 1.2 van het protocol

Verstoorde regulering van de werkingsprincipes die de aldosteronbiosynthese reguleren leidt tot primair aldosteronisme (PA); een stoornis gekenmerkt door verhoogde plasmaconcentraties van aldosteron (PAC) en lage niveaus van plasma-renine-activiteit (PRA), hypertensie, vaak hypokalemie en vasculaire fibrose. De twee belangrijkste oorzaken van PA zijn unilateraal aldosteronproducerend adenoom (APA) en bilaterale bijnierhyperplasie (BAH), zoals bij ongeveer 95% van alle PA-gevallen. In beide vormen is de aldosteronproductie autonoom en niet of nauwelijks te onderdrukken door fysiologische stimuli. Kaliumkanaaldefecten zijn geïdentificeerd in APA, hetgeen leidt tot voortdurende calciumsignalering en aldosteronproductie onafhankelijk van angiotensine II of kaliumregulering. Optreden van aldosteronproducerende celclusters of micronodules en genetische afwijkingen houden in beginsel de CYP11B2-activiteit in bilaterale bijnierhyperplasie in

stand.

De klinische praktijkrichtlijnen van de Endocrine Society voor diagnose van PA adviseren de bepaling van de aldosteron-renine ratio in plasma (ARR) als de meest betrouwbare test omdat de verhouding minder wordt beïnvloed door diurnale en posturale variaties (Funder et al., J Clin Endocrinol Metab). De variabiliteit van de ARR als eerste detectiesysteem is praktisch gezien kleiner als de richtlijnaanbevelingen voor voorbereiding van de patiënt worden opgevolgd en technisch kleiner als gangbare eenheden voor PAC (ng/dl) en PRA (ng/ml per u) en analysesystemen worden gebruikt (gespecificeerde immunoassay). De ARR is daarom zeer gevoelig, maar niet zeer specifiek voor de diagnose van PA als daaropvolgend niet minstens gedeeltelijk autonome, d.w.z. angiotensine II-onafhankelijke aldosteronproductie wordt aangetoond. Angiotensine II kan worden verwijderd met de intraveneuze zoutbelastingstest die leidt tot volumevergroting en reninesuppressie of met de captoprilprovocatietest voor remming van het acuut angiotensine-converterende enzym. Evenzo wordt de variabiliteit van de bevestigende aldosteronsuppressietest kleiner met gestandaardiseerde voorbereidende en technische procedures.

Autonome aldosteronproductie, onafhankelijk van renineactiviteit, kenmerkt patiënten met PA en hun hogere risico van cardiovasculaire ziekte en sterftcijfers vergeleken met patiënten met essentiële hypertensie.

Mineralocorticoïdereceptor- (MR) antagonisten vormen de aanbevolen medische behandeling bij patiënten met PA. Een retrospectief cohortonderzoek analyseerde of een behandeling met MR-antagonisten effectief zorgt voor minder gebeurtenissen (beroerte, hartfalen, myocardinfarct) bij patiënten met PA (Hundemer et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2017). De incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte waren hoger bij patiënten met PA die werden behandeld met MR-antagonisten, vergeleken met patiënten met essentiële hypertensie met dezelfde leeftijd en bloeddruk. Het grotere risico was echter beperkt tot patiënten bij wie de PRA onderdrukt bleef (<1 ng/ml per u).

Patiënten die een hogere dosis MR-antagonisten tolereerden, hadden niet-onderdrukte PRA (>1 ng/ml per u) en geen significant hoger risico van gebeurtenissen. De schrijvers bepleitten dat PA-patiënten medisch waren aangepast, niet alleen voor bloeddrukcontrole, maar ook voor verhoogde renineniveaus.

Het éénmaal daags innemen van DP13-capsules door gezonde vrijwilligers leidde tot een dosisafhankelijke daling van PAC en bijkomende stijging van PRA, dus een vermindering in de ARR vergeleken met behandeling met placebo. Bovendien onderdrukte DP13 selectief de aldosteronproductie zonder de cortisolafscheiding bij ACTH-stimulatie aan te tasten. Met placebo behandelde vrijwilligers reageerden hierop met PAC-niveaus die meestal worden gezien bij patiënten met PA (DP13 * Onderzoekersbrochure 2019). Daarom zal naar verwachting éénmaal daagse toediening van DP13-capsules aan patiënten met PA de plasma-ARR verlagen door zowel PAC te verlagen als PRA te verhogen. Als reactie zal de verlaging van de ARR zich in een 8 weken durende behandelingsperiode naar verwachting vertalen naar een lagere ambulante systolische bloeddruk.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- * Het bepalen van de werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 (alle dosisgroepen gezamenlijk) voor verlaging van de aldosteron-renine ratio in plasma (ARR) ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met primair aldosteronisme (PA)
- * Het bepalen van de werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 (alle dosisgroepen gezamenlijk) voor het verlagen van de 24-uurs ambulante systolische bloeddruk (aSBP) ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met PA

Secundaire doelstellingen

- * Het bepalen van de veiligheid en tolerantie van behandeling met DP13 bij patiënten met PA
- * Het bepalen van de werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 (alle dosisgroepen gezamenlijk) voor het verlagen van de zittend in de praktijk opgenomen systolische bloeddruk (oSBP) ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met PA
- * Het bepalen van de werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 voor het verlagen van de plasma ARR ten opzichte van de uitgangswaarde in elke individuele dosisgroep
- * Het bepalen van de werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 om de 24-uurs aSBP te verlagen ten opzichte van de uitgangswaarde in elke individuele dosisgroep
- * Het bepalen van de werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 om de oSBP te verlagen ten opzichte van de uitgangswaarde in elke individuele dosisgroep
- * Het bepalen van de dosisafhankelijke werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 om de ARR te verlagen ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met PA
- * Het bepalen van de dosisafhankelijke werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 om de 24-uurs aSBP te verlagen ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met PA
- * Het bepalen van de dosisafhankelijke werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 om de oSBP te verlagen ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met PA

Exploratieve doelstellingen

- * Het bepalen van het herstel van de plasma-ARR na het stoppen van de dagelijkse behandeling met DP13 bij patiënten met PA in alle doseringsgroepen gezamenlijk en in elke individuele doseringsgroep
- * Het bepalen van het herstel van de oSBP na het stoppen van de dagelijkse orale behandeling met DP13 bij patiënten met PA in alle doseringsgroepen gezamenlijk en in elke individuele doseringsgroep
- * Het bepalen van de dosisafhankelijke effecten van dagelijkse orale behandeling met DP13 op de gemiddelde diurnale (dag en nacht) ambulante systolische en diastolische ambulante bloeddruk (aSBP/aDBP) bij patiënten met PA

- * Het bepalen van de dosisafhankelijke werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 om de uitscheiding van aldosteron in de urine te verlagen ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met PA
- * Het bepalen van de dosisafhankelijke werkzaamheid van dagelijkse orale behandeling met DP13 om de kaliumwaarde in het bloed te verhogen ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met PA
- * Het bepalen van de steady-state farmacokinetiek van dagelijkse orale behandeling met DP13 bij patiënten met PA

Onderzoeksopzet

DP13C201 is a multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met gecontroleerde uitgangswaarde en gecontroleerd stoppen, met enkelvoudig blinde placebo in aanloop- en stopperiodes. Het begin van het onderzoek wordt gedefinieerd als de datum waarop het onderzoeksspecifieke formulier voor geïnformeerde toestemming is ondertekend door de eerste in aanmerking komende deelnemer aan het onderzoek. Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als de datum waarop de laatste patiënt de onderzoeksprocedures afrondt, inclusief nacontroles, d.w.z. het laatste bezoek van de laatste patiënt.

DP13C201 is een onderzoek waarbij het dosisbereik wordt bepaald, met drie parallelle groepen van 12 patiënten die elk met DP13 worden behandeld. De behandelingseffecten worden bepaald door respectievelijk de gecontroleerde uitgangswaarde bij het begin en de gecontroleerde waarde bij stoppen aan het einde van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

> Capsules met DP13 en placebo, éénmaal daags 's ochtends ingenomen > Lichamelijk onderzoek, inclusief gewicht en bloeddrukmeting > Elektrocardiogrammen (ECG) > Bloedmonsters > Urineverzameling > Steekproeftests van urine > Zwangerschaptests in urine

Inschatting van belasting en risico

De verwachte voordelen van de behandeling van PA-patiënten met DP13 kunnen bestaan uit:

- * Gerichtte suppressie van niet-gecontroleerde en excessieve aldosteronafscheiding bij de snelheidsbeperkende stap in de bijniere voor de aanpak van de belangrijkste etiologische basis van de ziekte
- * Correctie van aldosterongemedieerde hemodynamische veranderingen die leiden tot hypertensie, volumeretentie, hypokalemie en onderdrukte renine
- * Hogere targetselectiviteit en daarom betere tolerantie en verbeterde therapietrouw dan bij spironolactone, de zorgstandaard voor de medische behandeling
- * Geschikt voor patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wegens beperkte renale eliminatie van verbinding en metabolieten

- * Dosisafhankelijke lineaire farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen zonder indicatie voor geneesmiddelaccumulatie of geneesmiddeltolerantie na verloop van tijd
- * Handige éénmaal daagse orale toediening van neutraal smakende capsules zonder bekende gevoeligheid voor metabolische interactie tussen geneesmiddelen

De mogelijke risico's voor PA-patiënten onder behandeling met DP13 kunnen bestaan uit:

- * Ontwikkeling van hyperkalemie
- * Incidentie van hoofdpijn, duizeligheid, orthostase, hypotensie
- * Abdominaal ongemak

Alles bij elkaar suggereert het klinische Fase I profiel van DP13 ondersteund door de veiligheidsgeschiedenis van de eerder ontwikkelde racemische ouderverbindingen dat de verwachte therapeutische door DP13 geboden voordelen de potentiële veiligheidsrisico's compenseren.

Contactpersonen

Publiek

DAMIAN Pharma AG

Haltli 6
Walchwil 6318
CH

Wetenschappelijk

DAMIAN Pharma AG

Haltli 6
Walchwil 6318
CH

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)

Patiënten dienen te voldoen aan alle volgende toelatingscriteria:

1. Patiënten met een diagnose van PA volgens het richtlijnadvies, bestaande uit:

1.1. ARR ≥ 40 afgeleid van een PAC ≥ 15 ng/dl en een PRA < 1.0 ng/ml/uur; een ARR ≥ 3.7 is afgeleid met PRC < 15 mU/l in plaats van PRA als gemeenschappelijk kenmerk

en

1.2. PAC > 7.0 ng/dl na een 4 uur durend infuus van 2 liter 0,9% zoutoplossing (zoutbelastingstest) of in plaats daarvan, indien klinisch gerechtvaardigd voor het risico van volumevergroting ARR > 30 en PAC > 11 ng/dl (respectievelijk ARR > 2.4 met PRC in mU/l in plaats van PRA als gemeenschappelijk kenmerk) 2 uur na 50 mg oraal ingenomen captopril

en

1.3. vastgesteld binnen < 1 jaar na inschrijving voor het onderzoek

2. Patiënten met PA volgens de bovenstaande criteria en

2.1. zittend in de praktijk opgenomen systolische bloeddruk (oSBP) > 145 mmHg en indien van toepassing

2.2. in de aanwezigheid van niet-interfererende medicatie tegen hoge bloeddruk die bestaat uit doxazosine (1×8 mg 1x daags) als eerstelijns medicatie en, indien nodig, alleen verapamil met verlengde afgifte (40×120 mg 2x daags) of diltiazem (verlengde afgifte 90-360 mg per dag) of amlodipine (2.5×10 mg 1x daags) in aangepaste en vaste dosis

3. Patiënten met PA volgens de bovenstaande criteria hebben een:

3.1. geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 45 ml/min/1,73 m² volgens de MDRD-4 GFR-vergelijking: $GFR = 175 \times [\text{serumcreatinine (mg/dl)}]^{-1.154} \times (\text{leeftijd})^{-0.203} \times f^*$

* $f = 1,000$ voor mannen; $f = 0,742$ voor vrouwen; de formule wordt verder vermenigvuldigd met de factor 1,210 voor patiënten met een zwarte huid

3.2. body mass index (BMI) 18 t/m 34 kg/m²

3.3. lichaamsgewicht 40 t/m 110 kg

4. Patiënten met PA volgens de bovenstaande criteria zijn:

4.1. vrouwelijke of mannelijke patiënten van 18 t/m 65 jaar

4.2. in staat tot het geven van vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming voor inschrijving bij het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden uitgesloten van het onderzoek als zij aan een of meer van de volgende criteria voldoen:

1. Patiënten met PA en:

- 1.1. binnen 2 maanden voor de inschrijving behandeld met spironolacton
- 1.2. hyperkalemie van $>5,0$ mmol/l
- 1.3. verlengde QT-intervallen met QTc van >500 msec volgens de formule van Bazett

2. Patiënten met PA en:

- 2.1. zittend in de praktijk opgenomen systolische bloeddruk (oSBP) >190 mmHg en/of
- 2.2. zittend in de praktijk opgenomen diastolische bloeddruk (oDBP) >110 mmHg en indien van toepassing
- 2.3. in de aanwezigheid van niet-interfererende medicatie tegen hoge bloeddruk die bestaat uit doxazosine ($1 * 8$ mg 1x daags) als eerstelijns medicatie en, indien nodig, alleen verapamil met verlengde afgifte ($40 * 120$ mg 2x daags) of diltiazem (verlengde afgifte 90-360 mg per dag) of amlodipine ($2,5 * 10$ mg 1x daags) in aangepaste en vaste dosis

3. Patiënten met PA die niet instemmen met speciale anticonceptiemaatregelen tijdens de gehele onderzoeksperiode, specifiek

- 3.1. vrouwelijke patiënten die niet >2 weken vóór inschrijving stoppen met orale anticonceptiva
- 3.2. vrouwelijke patiënten die geen intra-uterine hulpmiddelen, diafragma, sponsje met spermicide gebruiken
- 3.3. mannelijke patiënten die geen condooms gebruiken en niet afzien van spermadonatie

4. Patiënten met PA en een ziektegeschiedenis van:

- 4.1. cerebro- en cardiovasculaire gebeurtenissen (beroerte, myocardinfarct, percutane transluminale coronaire angioplastiek, lange QT-syndroom, Brugada syndroom, acuut hartfalen) binnen 6 maanden voor inschrijving bij het onderzoek
- 4.2. operatie van het maagdarmkanaal of malabsorptiesyndroom
- 4.3. chronisch gebruik van orale of parenterale corticosteroïden
- 4.4. gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld digoxine, sotalol)

5. Patiënten met PA die:

- 5.1. binnen 6 weken hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek
- 5.2. binnen <2 maanden een significant bloedverlies hebben doorgemaakt
- 5.3. binnen <2 weken een significante ziekte hadden
- 5.4. zwanger zijn of borstvoeding geven niet alle onderzoeksprocedures kunnen volgen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-08-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DP13
Generieke naam:	DP13

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
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	EUCTR2019-000919-85-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04007406
CCMO	NL71652.091.19