

Een fase 2, multicenter, multinationalaal, open-label, dosisescalatie onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van ORGN001 (vroeger ALXN1101) bij pediatrische patiënten met molybdeen co-factor deficiëntie (MoCD) type A, die momenteel worden behandeld met, uit Escherichia coli verkregen, recombinant cyclisch pyranopterine monofosfaat (rcPMP)

Gepubliceerd: 03-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair: • De veiligheid beoordelen van ORGN001 (vroeger ALXN1101) over de eerste 6 maanden van de behandeling
Secundair: • De farmacokinetiek (PK) karakteriseren van het verhogen van de dosis ORGN001 (vroeger ALXN1101) • Het effect van ORGN001 (vroeger...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55625

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALXN1101-MCD-201

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Gecombineerde tekort aan sulfiet oxidase, xanthine dehydrogenase en aldehyde oxidase

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Origin Biosciences, Inc.

Overige ondersteuning: Origin Biosciences;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Molybdeen co-factor deficiëntie, Pediatrische patiënten, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De veiligheid beoordelen van ORGN001 (vroeger ALXN1101) over de eerste 6 maanden van de behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's - adverse events) en ernstige bijwerkingen (SAE's - serious adverse events)
- Incidentie van abnormale klinische laboratoriumwaarden
- Verandering ten opzichte van de baseline in klinische laboratoriumtests
- Verandering ten opzichte van de baseline in klinische resultaten van lichamelijk onderzoek
- Verandering ten opzichte van de baseline in vitale functies
- Verandering ten opzichte van de baseline in EEG-resultaten

Werkzaamheid:

- Verandering ten opzichte van de baseline in SSC-niveaus in urine en bloed
- Verandering ten opzichte van de baseline in klinische resultaten van neurologisch onderzoek
- Verandering ten opzichte van de baseline in aan de leeftijd aangepaste motorische en cognitieve tests (Bayley Scales of Infant Development-Third Edition [Bayley-III], The Gross Motor Function Classification System [GMFCS], Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence [WPPSI])
- Verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van toevallen
- Verandering ten opzichte van de baseline in neurologische beeldvorming
- Veranderingen in groeiparameters (lichaamsgewicht, lichaamslengte, hoofdomtrek)
- Verandering ten opzichte van de baseline in voedingspatronen

Farmacokinetisch:

- De volgende PK-parameters van ORGN001 (vroeger ALXN1101) met inbegrip van, maar niet beperkt tot, maximaal geobserveerde plasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot maximaal geobserveerde plasmaconcentratie (t_{max}), oppervlakte onder de plasmaconcentratietijd-curve (AUC) en indien mogelijk, terminale halfwaardetijd (t^*) en dosislineariteit

Verkenkend:

- Verandering ten opzichte van de baseline in met MoCD geassocieerde biomarker-niveaus in urine en bloed met inbegrip van, maar niet beperkt tot,

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Molybdeen co-factor deficiëntie (MoCD) is een zeldzame, levensbedreigende, autosomaal recessieve, aangeboren fout in het metabolisme die wordt gekarakteriseerd door een onderbreking van de metabole route voor de productie van molybdeen co-factor (MoCo), wat essentieel is voor de werking van de volgende 3 cruciale enzymen: sulfiet oxidase (SO), xanthine dehydrogenase en aldehyde oxidase. Hoewel alle 3 de enzymen afhankelijk zijn van MoCo, is het verlies van de SO-activiteit exclusief verantwoordelijk voor de ernstige en snelle neurologische schade die we zien bij MoCD.

Er is weinig documentatie beschikbaar over de gangbaarheid van MoCD sinds de aandoening voor het eerst werd erkend in 1978. MoCD treft naar schatting minder dan 200 patiënten wereldwijd. Hoewel er onvolledige informatie bestaat over de natuurlijke geschiedenis van MoCD, dienen getroffen personen zich gewoonlijk aan als pasgeborenen met ernstige symptomen, zoals hardnekkige toevallen, burst-suppression op elektro-encefalogram (EEG), metabole acidose, overdreven schrikreacties, axiale hypotonie, hypertone ledematen, en voedingsproblemen. De schade aan de neuronen is ernstig en zet zich snel door als een gevolg van de accumulatie van een toxisch niveau van sulfiet in de hersenen. Overlijden gebeurt vaak in de neonatale fase en patiënten die deze periode overleven ontwikkelen een ernstige statische encefalopathie en ontwikkelingsachterstand wegens schade aan het centrale zenuwstelsel (CNS - central nervous system) inclusief subcorticale cystische cavitatie, hydrocefalie, diffuse corticale atrofie en letsel van de basale ganglia. Op dit moment is er geen geneesmiddel. Hoewel er 3 typen MoCD zijn, lijdt tweederde van de MoCD-patiënten aan type A, dat wordt veroorzaakt door een mutatie in het MOCS1-gen op positie 6p21.3. Bij MoCD type A is de eerste van de vier synthesestappen voor de vorming van MoCo onderbroken, en guanosine trifosfaat (GTP) kan niet worden omgezet in cyclisch pyranopterine monofosfaat (cPMP). De diagnose van MoCD type A is gebaseerd op klinische presentatie, biochemisch fenotype (zoals verhoogd sulfiet in de urine en/of S sulfocysteïne [SSC], en laag niveau of ontbreken van urinezuur in urine of plasma), en de diagnose wordt vervolgens bevestigd door genetische tests. ORGN001 (vroeger ALXN1101) biedt een therapeutische aanpak voor de behandeling van MoCD type A door de biosynthese van MoCo te herstellen. Resultaten van preklinische farmacologische onderzoeken met ORGN001 (vroeger ALXN1101) suggereren dat de metabole verstoring bij MoCD type A zou kunnen worden gecorrigeerd door het toedienen van synthetisch cPMP, resulterend in het herstellen van de activiteit van de enzymen en bijgevolg in het herstellen van de metabole routes die in het andere geval leiden tot de accumulatie van toxische metabolieten die schade aan het CNS veroorzaken. Deze resultaten

worden ondersteund door gegevens verkregen bij pediatrische patiënten MoCD type A die werden behandeld met een recombinant cPMP-product afgeleid van Escherichia coli (rcPMP) van Colbourne Pharmaceuticals GmbH (Colbourne), dat werd toegediend op naam aan patiënten op aanvraag van hun individuele artsen. Gepubliceerde rapporten van individuele gevallen suggereren dat intraveneuze (IV) toediening van rcPMP de enzymactiviteit die afhankelijk is van MoCo herstelt, waarvoor bewijs wordt geleverd door de reductie in de niveaus van biomarkers van de ziekte (bv. SSC in urine) en door de verbetering van het neurologisch resultaat. Dit onderzoek is opgezet om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van verhoogde doses ORGN001 (vroeger ALXN1101) bij pediatrische patiënten met MoCD Type A, die momenteel worden behandeld met rcPMP.

Doel van het onderzoek

Primair:

- De veiligheid beoordelen van ORGN001 (vroeger ALXN1101) over de eerste 6 maanden van de behandeling

Secundair:

- De farmacokinetiek (PK) karakteriseren van het verhogen van de dosis ORGN001 (vroeger ALXN1101)
- Het effect van ORGN001 (vroeger ALXN1101) beoordelen op SSC-niveaus in urine en bloed
- Het effect van ORGN001 (vroeger ALXN1101) beoordelen op de neurologische, motorische en cognitieve functies
- Het effect van ORGN001 (vroeger ALXN1101) beoordelen op de CNS-structuur
- De veiligheid van ORGN001 (vroeger ALXN1101) op lange termijn beoordelen

Verkenkend:

- Het effect beschrijven van ORGN001 (vroeger ALXN1101) op met MoCD geassocieerde biomarker-niveaus in urine en bloed met inbegrip van, maar niet beperkt tot, urinezuur en xanthine

Onderzoeksopzet

Dit fase 2, multicenter, multinational, open-label, dosisescalatie onderzoek is opgezet voor het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van ORGN001 (vroeger ALXN1101) bij zuigelingen en kinderen met MoCD type A die momenteel worden behandeld met rcPMP. Patiënten die in aanmerking komen, zullen worden geïdentificeerd op basis van het gebruik op naam van rcPMP. Dit onderzoek zal een screeningperiode omvatten (dag -21 tot dag -1), een eerste behandelingsperiode van 6 maanden tijdens onderzoeksperiode met dosisescalatie van ORGN001 (vroeger ALXN1101) na de eerste 2 maanden van de behandeling met ORGN001 (vroeger ALXN1101) (dag 1 [eerste dosis van onderzoeksgeneesmiddel] tot dag 180), en een langetermijn uitbreidingsperiode (na dag 180).

Onderzoeksproduct en/of interventie

ORGN001 (vroeger ALXN1101) is een synthetische vorm van cPMP. Patiënten starten de IV-infusies van ORGN001 (vroeger ALXN1101) in dezelfde dosis als hun lopende dosis rcPMP. Na de eerste 2 maanden van de behandeling met ORGN001 (vroeger ALXN1101), en als de klinische onderzoeken, en PK- en veiligheidstests van de patiënt het toelaten (inclusief het ontbreken van tekenen en symptomen van met het geneesmiddel verbonden toxiciteit), zal de dosis ORGN001 (vroeger ALXN1101) elke maand worden verhoogd in stappen van niet meer dan 240 µg/kg/dag tot ofwel 1) dag 180, 2) de patiënt bereikt een dosis die hij/zij niet verdraagt, of 3) de blootstelling van de patiënt bereikt of overstijgt de NOAEL bij toxicologische soorten, wat zich het eerst voordoet. Niet-geplande dosisaanpassingen van ORGN001 (vroeger ALXN1101) zijn mogelijk op aanbeveling van het SRC. De voorzitter van de SRC zal de DMC ook overtuigen indien een dosis escalatie dient te worden overwogen, of waarschuwd de DMC indien de dosis is verlaagd. Nadat de dosisescalatie is afgerond kan de patiënt terugkeren naar zijn huidige dosis gebaseerd op de patiënt zijn of haar klinische status op basis van de opinie van de arts na consultatie van de SRC. Alle dosissen zullen worden toegediend via IV-infusie in circa 10 tot 15 minuten en de infusietijden zullen toenemen in verhouding met de verhoging van de dosis. ORGN001 (vroeger ALXN1101) wordt geleverd als een steriel, niet-pyrogeen, wit tot licht gelig gelyofiliseerd poeder in een flacon van 10 ml, dat voor de injectie dient te worden gereconstitueerd met behulp van steriel water.

Inschatting van belasting en risico

Baten / risicoanalyse:

MOCD Type A is een zeldzame, levensbedreigende, autosomaal recessief, aangeboren afwijking van het metabolisme. Binnen enkele uren tot dagen na de geboorte, ontwikkelen pasgeboren baby's met MOCD Type A een ernstig ziektebeeld met ernstige en progressieve neuronale schade. De dood kan optreden in de neonatale periode. Momenteel is er geen goedgekeurde therapie beschikbaar voor de behandeling van patiënten met MOCD Type A in the EU. Behandelingsstrategieën voor mensen met deze aandoening zijn alleen symptomatisch en gericht op verlichting van de klinische manifestaties van de ziekte en palliatieve zorg voor de patiënt.

Door de levensbedreigende en slopende aard van de ziekte en gebrek aan behandeling, is er een grote behoefte aan een veilige en effectieve behandeling voor pediatrische patiënten met MOCD type A, die de onderliggende oorzaak van de ziekte aanpakken: de onmogelijkheid om MoCo te synthetiseren van zijn voorloper, GTP. Behandelingen, zoals ORGN001 (vroeger ALXN1101) , die tot doel hebben de MoCo biosynthese te herstellen vertegenwoordigen een van de meest veelbelovende therapeutische interventies.

Gezien de identieke moleculaire structuren van ORGN001 (vroeger ALXN1101) en rcPMP, de klinische resultaten gerapporteerd met rcPMP in de literatuur, samen met de niet-klinische resultaten met ORGN001 (vroeger ALXN1101), wordt verwacht dat ORGN001 (vroeger ALXN1101) baat heeft bij patiënten met MOCD type A middels

het corrigeren van de metabolische ontregeling, reconstructie van de synthese van MoCo en dus SO enzymatische activiteit te herstellen en het verminderen van de niveaus van de toxische metabolieten, sulfiet en SSC.

Contactpersonen

Publiek

Origin Biosciences, Inc.

Park Plaza 75
Boston, MA 02116
US

Wetenschappelijk

Origin Biosciences, Inc.

Park Plaza 75
Boston, MA 02116
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Pasgeborenen

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Mannelijke of vrouwelijke patiënten met een genetisch bevestigde diagnose van MoCD type A (MOCS1-mutatie) die momenteel worden behandeld met rcPMP-infusies.
- 2) Ouder of wettelijke voogd moet het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) hebben ondertekend vóór om het even welke onderzoeksprocedure.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lopende of geplande behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel of apparaat, met uitzondering van de rcPMP-behandeling tot en met dag -1

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-04-2015
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A

Generieke naam: cyclic pyranopterin monophosphate monohydrobromide dihydrate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2013-002701-56-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02047461
CCMO	NL46997.042.13

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 07-03-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900