

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, adaptief onderzoek voor het evalueren van de symptoomverbetering en metabole beheersing bij volwassen proefpersonen met symptomatische hypoparathyreoïdie die worden behandeld met recombinant humaan parathyroïdhormoon [rhPTH(1-84)]

Gepubliceerd: 01-11-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

De primaire doelstelling is het toetsen van de hypothese dat behandeling met rhPTH(1-84) kan leiden tot hoogwaardige verbeteringen van de symptomen van hypoparathyreoïdie, beoordeeld aan de hand van de subschaal voor symptomen in het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Endocriene en klierziekten NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SHP634-401

Aandoening

- Endocriene en klierziekten NEG

Synoniemen aandoening

Onvoldoende werking van de schildklier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Shire Human Genetic Therapies, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hypoparathyreoïdie, Metabole beheersing, Parathyroïd, Symptoomverbetering

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire doelstelling is het toetsen van de hypothese dat behandeling met rhPTH(1-84) kan leiden tot hoogwaardige verbeteringen van de symptomen van hypoparathyreoïdie, beoordeeld aan de hand van de subschaal voor symptomen in het hypoparathyreoïdie-symptoomdagboek (HPT-SD), in vergelijking met standaardtherapie.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstellingen zijn het toetsen van de hypothesen dat behandeling met rhPTH(1-84) kan leiden tot hoogwaardige verbeteringen van:

- vermoeidheid, zoals beoordeeld aan de hand van de Functional Assessment of

Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue), in vergelijking met

standaardtherapie;

- de samenvatting van het onderdeel lichamelijke gezondheid van de Short Form

Health Survey met 36 items, versie 2 (SF-36v2), acute versie, in vergelijking

met standaardtherapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische hypoparathyreoïdie is een zeldzame ziekte die wordt gekenmerkt door hypocalciëmie en ontoereikende concentraties parathyroïdhormoon (PTH). Tot voor kort bestond de standaardtherapie voor hypoparathyreoïdie uit calcium- en vitamine D-suppletie, waarmee alleen het hypocalciëmie-aspect van deze aandoening wordt aangepakt. Andere metabole stoornissen in verband met hypoparathyreoïdie worden door standaardtherapie niet aangepakt. Het centrale klinische fase 3-onderzoek in het rhPTH(1-84)-programma heeft aangetoond dat rhPTH(1-84) effectief is bij het handhaven van serumconcentraties calcium en bij het mogelijk maken van significante afnames in doses actieve vitamine D en via de mond ingenomen calcium, wanneer het middel gedurende 6 maanden eenmaal daags subcutaan wordt toegediend. Langdurige open label-onderzoeken ondersteunen deze bevindingen via proefpersonen bij wie het fysiologische voordeel van behandeling met rhPTH(1-84) behouden bleef. Een beoordeling van veiligheidsgegevens uit het gehele hypoparathyreoïdie-programma wees uit dat rhPTH(1-84) veilig is om te worden gebruikt voor de behandeling van hypoparathyreoïdie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het toetsen van de hypothese dat behandeling met rhPTH(1-84) kan leiden tot hoogwaardige verbeteringen van de symptomen van hypoparathyreoïdie, beoordeeld aan de hand van de subschaal voor symptomen in het hypoparathyreoïdie-symptoomdagboek (HPT-SD), in vergelijking met standaardtherapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 2-armige, adaptieve studie bij minimaal 92 tot niet meer dan 150 volwassen proefpersonen met symptomatische chronische hypoparathyreoïdie bij standaardtherapie. De onderzoeksperioden zijn als volgt: een screeningsperiode van 3 weken; een dosis-titratieperiode van 16 weken; een onderhoudsdoseringsperiode van 10 weken met minimale verandering in de dosis van het onderzoeksproduct; en een 4 weken durende veiligheidsopvolgingsperiode die een laatste onderzoekscontact omvat voor alle proefpersonen 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. De veiligheidsopvolgingsperiode omvat wekelijkse bezoeken voor patiënten die de rhPTH (1-84) -behandeling staken na het bezoek aan het einde van de behandeling (week 26) of na een voortijdig beëindigingsbezoek. Proefpersonen die overgaan naar commercieel verkrijgbare rhPTH (1-84) en die een behandelingskloof ervoeren van > 7 dagen na het EOT (week 26) bezoek zullen doorgaan met wekelijkse follow-up bezoeken voor elke week dat er een onderbreking is in

rhPTH (1-84) dosering tot het toedienen van commercieel verkrijgbaar rhPTH (1-84) of tot een maximum van 30 dagen is verstreken.

Direct voorafgaand aan de dosering bij het baselinebezoek (week 0) worden proefpersonen die in aanmerking komen gerandomiseerd toegewezen in een verhouding van 1:1 aan een van de volgende twee behandelarmen:

- *rhPTH (1-84) als aanvullende behandeling met actieve vitamine D- en / of calciumsupplementen
- *Plaats met actieve vitamine D- en / of calciumsupplementen.

Onderzoeksproduct [rhPTH (1-84) of placebo] wordt elke dag 's ochtends toegediend door middel van een SC-injectie in de dij, waarbij de linker- en rechterbenen elke dag worden afgewisseld via een injectie-instrument met meerdere doses. Patiënten en personeel op de site blijven tijdens de duur van de studie blind voor de behandelopdrachten. Actieve vitamine D- en calciumsupplementen worden verstrekt door de sponsor of de aangewezen persoon of onderzoekscentrum.

De dosering van het onderzoeksproduct en actieve vitamine D- en calciumsupplementen wordt aangepast voor elke proefpersoon om specifieke biochemische doelniveaus te behalen (met calciumsupplement wordt een voorgeschreven orale calciumsupplement bedoeld). Het is de bedoeling dat de doses onderzoeksproduct relatief stabiel blijven gedurende de laatste 12 weken van de behandelingsperiode.

Serumconcentraties van calcium, albumine, fosfaat, magnesium, 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D worden gemeten op specifieke tijdstippen om de werkzaamheid te beoordelen en/of informatie te verzamelen voor aanpassing van het onderzoeksproduct en de supplementdoses. De urinechemie en markers voor botombouw worden op specifieke tijdstippen gemeten om de werkzaamheid te beoordelen. Aan proefpersonen wordt ook gevraagd neurocognitieve beoordelingen te ondergaan.

Urine calcium-, fosfaat-, magnesium-, creatinine-, natrium- en citraatuitscheiding, markers voor botombouw en botmineraaldichtheid worden op gespecificeerde tijdstippen gemeten om de werkzaamheid te beoordelen. Nier echografie scans zullen worden uitgevoerd en fibroblastgroefactor (FGF) -23 wordt gemeten als verkennende beoordelingen van het geneesmiddeleffect. Er zullen proefpersonen worden gevraagd om neurocognitieve beoordeling en door patiënten gerapporteerde uitkomst (PRO) -instrumenten in te vullen.

Het gebruik van de gezondheidszorg zal ook worden geregistreerd.

Veiligheidsmaatregelen omvatten monitoring van ongewenste effecten (AE), serumchemie, hematologie, urineanalyse, vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's), lichamelijke onderzoek en meting van anti-PTH-antilichamen. Patiënten die de behandeling met rhPTH (1-84) stoppen met de behandeling na EOS bezoek (of vroegtijdige beëindiging) en niet meteen doorgaan met behandeling met commercieel verkrijgbare rhPTH (1-84) (onderbreking > 7 dagen) zullen wekelijks deelnemen veiligheidsopvolgingsperiode met serumcalciummetingen totdat de proefpersoon in staat is om met een poliklinische rhPTH (1-84) behandeling te

beginnen of tot 30 dagen is verstreken. Alle patiënten zullen een EOS-contact (bezoek aan week 30), een veiligheidsbezoek aan het onderzoekscentrum voor patiënten die zijn gestopt met rhPTH (1-84) of een telefoongesprek geïnitieerd door het site personeel hebben. Dit voor het documenteren van ernstige bijwerkingen (SAE's), bijwerkingen (adverse events) en gelijktijdige behandelingen voor patiënten die zijn behandeld met het commercieel verkrijgbare rhPTH (1-84).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er is een kans van 50% dat de patient rhPTH(1-84) zal krijgen en er is 50% kans dat de patient placebo krijgt. Beide groepen zullen calcium en vitamine D supplementen krijgen gedurende de studie.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel gaat gepaard met bepaalde risico's alsmede onderzoeksprocedures. Verder kan het zin dat het onderzoeksgeneesmiddel in combinatie met de procedures andere, nog onbekende risico's met zich meebrengt. De proefpersonen worden nauwlettend in de gaten gehouden. Zonodig wordt de toediening vna de studiemedicatie bijgesteld of stopgezet.

Contactpersonen

Publiek

Shire Human Genetic Therapies, Inc.

Shire Way 300
Lexington 02421
US

Wetenschappelijk

Shire Human Genetic Therapies, Inc.

Shire Way 300
Lexington 02421
US

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)

1. Is in staat en bereid volledig te voldoen aan de onderzoeksprocedures en -restricties.
2. Kan vrijwillig een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen voordat er onderzoeksgerelateerde tests of procedures worden uitgevoerd.
3. Is een volwassen man of vrouw tussen de 18 en 85 jaar.
4. Bij proefpersonen van 18-25 jaar oud, heeft radiologisch bewijs van epifysaire sluiting op basis van botleeftijd röntgenfoto (enkele postero-anterior röntgenfoto van de linker pols en hand)
5. Heeft chronische hypoparathyreoïdie die minstens 12 maanden voorafgaand aan screening is begonnen. De diagnose hypoparathyreoïdie wordt gesteld aan de hand van hypocalciëmie in combinatie met zeer lage serumconcentraties van PTH.
6. Tijdens het screeningsbezoek in week -3 heeft de proefpersoon ten minste 2 van de volgende symptomen gehad die samenhangen met hypoparathyreoïdie en die optraden in de 2 weken voorafgaand aan het bezoek in week -3: spierkrampen, spierspasmen of spiertrekkingen, tintelend gevoel, dof gevoel, zwaar gevoel in armen of benen, lichamelijke vermoeidheid of traag denkvermogen (hersennist).
7. De proefpersoon moet een Hypoparathyroidism Symptom Diary (HPT-SD) symptoom subschaal Somscore van ≥ 10 hebben tijdens de periode van 14 dagen onmiddellijk voorafgaand aan de baseline visite (Week 0) (Dag -14 tot Dag -1). Bovendien moet de proefpersoon ten minste 4 HPT-SD dagboeken hebben ingevuld in de periode van eerste 7 dagen en 4 HPT-SD dagboeken in de periode van tweede 7 dagen. Zie bijlage 3 voor de berekening van de somscore.
8. Moet worden behandeld met alleen actieve vitamine D (calcitriol of alfacalcidol) of actieve vitamine D in combinatie met calciumsupplementen gedurende ten minste 4 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
 - De proefpersoon moet $\geq 0,5 \mu\text{g}$ / dag calcitriol of $\geq 1 \mu\text{g}$ / dag alfacalcidol gebruiken.
 - Als de proefpersoon wordt behandeld met een lagere dosis actieve vitamine D, moet de proefpersoon ook calciumsupplementen van elementair calcium nemen van ten minste 800 mg / dag elementair calcium
9. Heeft een serumconcentratie van TSH (schildklierstimulerend hormoon) binnen

een normaal laboratoriumbereik tijdens screening, voor alle proefpersonen die geen vervangende schildklierhormonen ontvangen. Voor proefpersonen die vervangende schildklierhormonen ontvangen, moet het schildklierhormoon vanaf ten minste 4 weken voorafgaand aan screening stabiel zijn, en moeten de serumconcentraties van TSH binnen het normale bereik van het centraal laboratorium liggen. Een serumconcentratie van TSH dat onder de ondergrens van normaal ligt, maar wel detecteerbaar is bij proefpersonen die worden behandeld met schildklierhormonen, kan worden toegestaan mits de dosis schildklierhormonen naar verwachting niet hoeft te worden aangepast tijdens het onderzoek.

10. Heeft een serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D ≥ 50 nmol/l (20 ng/ml) en $< 1,5$ keer de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN), op basis van het normale bereik van het centraal laboratorium.

11. Heeft een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m².

12. Is voorafgaand aan randomisatie in staat zelf dagelijks SC injecties met het onderzoeksmiddel toe te dienen (of toe te laten dienen) via een injectiepen voor meerdere doses, in de dij.

13. Bereidwillig om orale actieve vitamine D- en calciumsupplementen te gebruiken die voor het onderzoek zijn verstrekt, behalve als geadviseerd wordt om op de supplementen te blijven die voorafgaand aan de inclusie in de huidige studie door de onderzoeker zijn gebruikt, na overleg met de medical monitor.

14. Met betrekking tot vrouwelijke proefpersonen: vrouwen die postmenopauzaal zijn (12 opeenvolgende maanden van spontane amenorroe en leeftijd > 51 jaar) en vrouwen die chirurgisch gesteriliseerd zijn, kunnen worden ingeschreven.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten bij randomisatie een negatieve uitslag op een zwangerschapstest hebben en voldoen aan alle eventuele protocolvereisten voor anticonceptie en zwangerschapstesten voor de verdere duur van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van hypoparathyreoïdie met als oorzaak een bekende geactiveerde mutatie in het CaSR-gen of verminderde responsiviteit op PTH (pseudo-hypoparathyreoïdie).

2. Elke ziekte naast hypoparathyreoïdie die het calciummetabolisme of de homeostase van calciumfosfaat kan beïnvloeden, zoals slecht hyperthyreoïdie; de ziekte van Paget; diabetes mellitus type 1 of slecht beheerste diabetes mellitus type 2; ernstige en chronische hart-, lever- (Child-Pugh score > 9) (US FDA, 2003), of nierziekte; het syndroom van Cushing; reumatoïde artritis; myeloom; actieve pancreatitis; ondervoeding; rachitis; recente langdurige immobiliteit; actieve maligniteit (anders dan goed-gedifferentieerde schildklierkanker met laag risico); primaire of secundaire hyperparathyreoïdie; of gedocumenteerd parathyroïdcarcinoom in de afgelopen 5 jaar, acromegalie, of

multipele endocrine neoplasie type 1 en 2.

3. Zeer laag of zeer hoog calciumgehalte in het bloed (bijv. ACSC $<1,87$ mmol / L [$<7,5$ mg / dL] of $\geq 2,97$ mmol / L [$\geq 11,9$ mg / dL]) bij het screeningsbezoek in week -3. Resultaten van het centrale laboratorium moeten voor deze beoordeling worden gebruikt.

4. Als het calcium gehalte in het bloed hoger is dan de ULN bij het baseline bezoek (Week 0), kan de analyse op een andere dag worden herhaald, zolang de volgende datum zich binnen het bezoekvenster voor het baselinebezoek bevindt. Als de proefpersoon niet voldoet aan exclusie # 4 na herhaalde meting, kan de proefpersoon worden gerandomiseerd.

5. Gebruik van verboden geneesmiddelen, zoals lisdiuretica, thiazidediuretica, fosfaatbinders (behalve calciumcarbonaat), digoxine, lithium, methotrexaat of systemische corticosteroïden, in de respectievelijke perioden waarin het gebruik ervan verboden is. Zie sectie 5 (Eerdere en gelijktijdige behandeling) voor een lijst van verboden geneesmiddelen en geneesmiddelen waar een beperking voor geldt.

6. Deelname aan een andere onderzoeksstudie waarin het onderzoeksmiddel of -hulpmiddel is ontvangen in de 6 maanden voorafgaand aan de screening van dit onderzoek. Eerdere behandeling met PTH-achtige geneesmiddelen (vrij verkrijgbaar of door deelname aan een onderzoeksstudie), waaronder PTH(1-84), PTH(1-34) of andere N-terminale fragmenten of analogen van PTH of PTH-gerelateerd proteïne, in de 3 maanden voorafgaand aan screening.

7. Gebruik van andere geneesmiddelen waarvan de invloed op het calcium- en botmetabolisme is vastgesteld, zoals calcitonine, fluoridetabletten of cinacalcet-hydrochloride in de periode waarvoor de beperking geldt.

8. Gebruik van orale bisfosfonaten in de 6 maanden voorafgaand aan screening of gebruik van intraveneuze bisfosfonaatpreparaties in de 24 maanden voorafgaand aan screening.

9. Non-hypocalciëmische aandoening met convulsies, met een voorgeschiedenis van een convulsie in de 6 maanden voorafgaand aan screening. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van convulsies door hypocalciëmie zijn toegestaan.

10. De proefpersoon heeft bij baseline een verhoogd risico op osteosarcoom, zoals personen met de botziekte van Paget of onverklaarde verhogingen van alkaline fosfatase, erfelijke aandoeningen waardoor de vatbaarheid voor osteosarcoom is verhoogd, of een voorgeschiedenis van therapie met uitwendige bestraling of bestraling van een implantaat in een deel van het skelet.

11. Elke ziekte of aandoening waarvoor, naar het oordeel van de onderzoeker, een behandeling is vereist of waardoor de proefpersoon het onderzoek waarschijnlijk niet kan afronden, of elke aandoening waardoor de proefpersoon onnodig risico loopt bij gebruik van het onderzoeksproduct of bij het ondergaan van de onderzoeksprocedures, bijvoorbeeld ziekte waarvan wordt verwacht dat deze chronisch is en niet van voorbijgaande aard.

12. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

13. Bekende of vermoede intolerantie of overgevoeligheid voor het onderzoeksproduct, nauw verwante verbindingen of een van de vermelde ingrediënten. Raadpleeg de Investigators Brochure voor de lijst met hulpstoffen.

14. Voorgeschiedenis van gediagnosticeerde alcohol- of drugsverslaving in de afgelopen 3 jaar.
15. Slecht gecontroleerd kortedarmsyndroom, darmresectie, tropische spruw, coeliakie, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.
15. Chronische of ernstige hartziekte (volgens de New York Heart Association-classificatie Klasse II tot Klasse IV) (Dolgin en NYHA, 1994), waaronder hartfalen, aritmie, bradycardie (hartslag in rust van < 50 slagen/minuut).
17. Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-09-2018
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Naptar
Generieke naam:	Recombinant humaan parathyroïdhormoon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	17-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2017-000284-32-NL
CCMO	NL62879.056.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-01-2022

Datum resultaten gemeld: 06-04-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

30-11-2022