

Een fase II, multicenter, open-labelonderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van R3R01 te beoordelen bij patiënten met het syndroom van Alport met ongecontroleerde proteïnurie op ACE/ARB-remming en bij patiënten met primaire steroïde-resistente Focale Segmentale Glomerulosclerose.

Gepubliceerd: 06-07-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512964-73-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De algemene doelstelling is het onderzoeken van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van R3R01,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56035

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R3R01 studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Nierziekte

Aandoening

Alport Syndrome (AS) and Primary Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: River 3Renal Corporation

Overige ondersteuning: River 3 Renal;Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alport syndroom, FSGS, Nieren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor alle patiënten:

- Het evalueren van de verdraagbaarheid en veiligheid van R3R01, oraal toegediend gedurende 12 weken.

Voor AS-patiënten:

- Het evalueren van de werkzaamheid van R3R01 bij het verminderen van proteïnurie na 12 weken in de hele AS-groep.

Voor FSGS-patiënten:

- Het evalueren van de werkzaamheid van R3R01 bij het verminderen van proteïnurie na 12 weken in de hele FSGS-groep.

Secundaire uitkomstmaten

Voor alle patiënten:

- Het evalueren van de verbetering van de kwaliteit van leven, zoals gemeten door de Short Form SF-36 voor volwassenen of de pediatrische kwaliteit van leven-inventaris (PedsQL) voor kinderen (12-18 jaar) en hun ouders/wettelijke vertegenwoordigers, door het beoordelen van de verandering van baseline tot het einde van de behandeling (Dag 84) en einde van de follow-up periode (Dag 168).
- Het evalueren van de farmacokinetiek van R3R01.

Voor AS-patiënten:

- Om de volledige respons van proteïnurie (UPCR $<0,3$ g/g) op alle tijdstippen te evalueren, wordt proteïnurie gemeten.
- Om de partiële respons van proteïnurie (afname van proteïnurie vanaf baseline van $\geq 50\%$) op alle tijdstippen te evalueren, wordt proteïnurie gemeten.

Voor FSGS-patiënten:

- Om proteïnurie te evalueren, wordt volledige remissie (UPCR $<0,3$ g/g) op alle tijdstippen gemeten.
- Om de partiële remissie van proteïnurie te evalueren (afname van proteïnurie vanaf baseline van $\geq 50\%$ en een absolute waarde van UPCR $< 3,0$ g/g) wordt op alle tijdstippen proteïnurie gemeten.
- Om proteïnurie gemodificeerde partiële remissie te evalueren (afname van $\geq 40\%$ en UPCR $< 1,5$ g/g) wordt op alle tijdstippen proteïnurie gemeten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn momenteel geen goedgekeurde therapieën voor AS. De enige definitieve behandeling voor de renale tekenen en symptomen is niertransplantatie. De huidige zorgstandaard is angiotensineconverterende enzymremmers (ACEi) of angiotensine II-receptorblokkers (ARB) om de renale bloedstroom onder controle te houden, met als doel de progressie van de ziekte te vertragen. Bardoxolon, een medicijn dat aanhoudende verhogingen van de GFR veroorzaakt, bevindt zich in een laat stadium van ontwikkeling. Bardoxolon verbetert de proteïnurie echter niet en er zijn zorgen over een langdurige verergering van de ziekteprogressie. Er is een duidelijke on vervulde medische noodzaak om AS te behandelen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512964-73-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De algemene doelstelling is het onderzoeken van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van R3R01, dagelijks toegediend gedurende 3 maanden bij patiënten in 2 cohorten. Cohort 1 zijn AS-patiënten met ongecontroleerde proteïnurie die een maximaal getolereerde dosis ACEi- of ARB-therapie krijgen en Cohort 2 zijn FSGS-patiënten met primaire steroïde-resistente FSGS.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter onderzoek waarbij één dosis van de onderzoeksverbinding R3R01 in 2-cohorten wordt getest.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosis en tijdstip van de toediening: Alle patiënten krijgen tweemaal daags 200 mg (twee tabletten van 100 mg) gedurende 84 dagen. Het onderzoeksmiddel moet met voedsel worden ingenomen (na het ontbijt en na het avondeten). De toediening van het onderzoeksmiddel begint op de ochtend na het baselinebezoek, wanneer het geneesmiddel wordt verstrekt.

Inschatting van belasting en risico

Bloedtesten

Tijdens het afnemen van bloedmonsters kan de patient pijn en/of blauwe plekken krijgen op de injectieplaats. Hoewel zeldzaam, kunnen plaatselijke

stolselvorming en infecties optreden. Een licht gevoel in het hoofd en/of flauwvallen kan ook optreden tijdens of kort na de bloedafname.

Elektrocardiogram (ECG)

ECG-pleisters kunnen een reactie van de huid veroorzaken, zoals roodheid of jeuk. De patient kan ook last krijgen van huidongemakken en/of haarverlies in verband met het verwijderen van de pleisters.

Oogonderzoeken (alleen voor mensen met AS)

Bij sommige oogonderzoeken moet de patient mogelijk druppels in de ogen doen, wat onaangenaam kan zijn.

Contactpersonen

Publiek

River 3Renal Corporation

7550 Purple Sage
Park City UT 84098
US

Wetenschappelijk

River 3Renal Corporation

7550 Purple Sage
Park City UT 84098
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle patiënten:

1. De patiënt is in staat om goed met de onderzoeker te communiceren, begrijpt alle vereisten van de studie en is bereid deze na te leven en begrijpt het schriftelijke toestemmingsformulier (ICF) en ondertekent het.
2. Kinderen komen in aanmerking als één of beide ouders/ wettelijke vertegenwoordigers een toestemmingsformulier voor ouders ondertekenen, dat informatie bevat uit het ICF. Kinderen die in staat zijn om zelf in te stemmen, moeten hun bereidheid tot deelname kenbaar maken door een instemmingsformulier te ondertekenen.
3. Als de patiënt een COVID-vaccinatie heeft gehad, moet het baselinebezoek ten minste één week of langer na de tweede vaccinatie/boostervaccinatie plaatsvinden.
4. Patiënten die in de 3 maanden voorafgaand aan de screening actieve symptomen van COVID hebben gehad en nu de laatste 2 weken asymptomatisch zijn, maar positief zijn getest op COVID met een PCR-test. Als een patiënt asymptomatisch is bij de screening maar positief test op COVID, kan een herscreening na ten minste 2 weken plaatsvinden.
5. Zowel vrouwelijke patiënten als vruchtbare vrouwelijke partners van mannelijke patiënten, moeten bereid zijn om gedurende de gehele studie (> 180 dagen) (90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel) niet zwanger te worden.
6. Mannen (inclusief gesteriliseerde proefpersonen) die vruchtbare vrouwelijke partners hebben, moeten akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie voor mannen (condooms) vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier (ICF) tot en met 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Ze moeten ermee akkoord gaan om de onderzoeker onmiddellijk te informeren als hun partner zwanger wordt tijdens de studie.

Inclusiecriteria voor AS (aanvullend):

7. Mannen en vrouwen met X-gebonden AS en mannen en vrouwen met autosomaal overgeërfd AS.
 - a. Voor landen die pediatrische patiënten inschrijven: patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder.
 - b. Voor landen die geen pediatriche patiënten inschrijven: patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder.
8. Diagnose van AS bevestigd door middel van genetisch onderzoek en/of nierbiopsie. Voor patiënten die in de VS meedoen en die voldoen aan alle inclusie- en exclusiecriteria, maar bij wie de diagnose niet is bevestigd door een genetische test of nierbiopsie, zal de sponsor zorgen voor de genetische test van de patiënt.
9. UPCR $\geq 1,0$ g/g.
10. eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² (met behulp van de CKD-EPI-vergelijking voor

volwassenen en de Bedside Schwartz-vergelijking voor kinderen).

11. Behandeling met ACEi/ARB op de maximaal getolereerde dosis, stabiel gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening. De ACEi/- ARB-dosis moet stabiel blijven gedurende de studie.

Inclusiecriteria voor FSGS (aanvullend):

12. Mannelijke of vrouwelijke patiënten.

a. Voor landen die pediatrie patiënten inschrijven: 12 tot 75 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

b. Voor landen die geen pediatrie patiënten inschrijven: 18 tot 75 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

13. Primaire FSGS (zonder identificeerbare oorzaak en waarbij de FSGS bevestigd is door nierbiopsie) of waarbij de documentatie van de FSGS van een genetische mutatie in een podocyt-eiwit samenhangt met FSGS.

14. Steroïdresistentie, gedefinieerd als het niet bereiken van partiële of complete remissie of het hebben van bijwerkingen zonder acceptabel klinisch voordeel, na ten minste 8 weken adequate behandeling met corticosteroïden voor kinderen en 12 weken voor volwassenen.

15. UPCR tussen 3,5 g/g en 12,0 g/g.

16. eGFR > 45 ml/min/1,73 m² (met behulp van de CKD-EPI-vergelijking voor volwassenen en de Bedside Schwartz-vergelijking voor kinderen).

17. Een gelijktijdige behandeling met ACEi en/of ARB moet gedurende minimaal 28 dagen voorafgaand aan de inschrijving en gedurende de studie op een stabiele dosis blijven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle patiënten:

1. Ongecontroleerde diabetes mellitus, aangetoond met een HbA1c $\geq$ 11%. Voor Duitsland: HbA1c $\geq$ 8,5%.

2. Ongecontroleerde hypertensie

a. Volwassenen: (SBD $\geq$ 180 mmHg en/of DBD $\geq$ 100 mmHg). Voor Duitsland: (SBP $\geq$ 140 mmHg en/of DBP $\geq$ 100 mmHg).

b. Kinderen: $\geq$ 95ste percentiel of $\geq$ 130/80 mmHg, dat wat het laagst is, zoals gedefinieerd in bijlage 13.8

3. Matige of ernstige leverinsufficiëntie volgens de Child-Pugh-score (zie paragraaf 9.5.4.6), behalve als (a) het verlaagd serumalbumine direct gerelateerd is aan de renale ziekte (resulterend in een Child-Pugh-score van 7) en (b) er geen andere Child-Pugh-scoreparameters verhoogd zijn en (c) de patiënt in de medische voorgeschiedenis geen leveraandoeningen heeft.

4. Aanwezigheid van een actieve (d.w.z. met symptomen) en/of ongecontroleerde infectie (inclusief COVID).

5. Aanwezigheid van Humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

6. BMI > 40. Voor Duitsland: BMI > 35 (obesitasklasse II).

7. Voorgeschiedenis van maligniteit anders dan behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom in de afgelopen 5 jaar.
8. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik in de afgelopen 5 jaar of drinkt momenteel meer dan respectievelijk 21 eenheden per week voor vrouwen en 14 eenheden per week voor mannen.
9. Ontvangst van een onderzoeksmiddel binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de screening (dat wat langer is).
10. Voorgeschiedenis van niet-naleving, waardoor het onwaarschijnlijk is dat de patiënt zich zal houden aan studiebezoeken, procedures of geneesmiddeltoediening.
11. De patiënt heeft een orgaantransplantatie ondergaan, staat momenteel op een wachtlijst voor orgaantransplantatie of er is een redelijke mogelijkheid dat de patiënt een orgaantransplantatie zal ondergaan in de 6 maanden na de screening.
12. Deelname aan een interventioneel onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de screening of gelijktijdige deelname aan een wetenschappelijk onderzoek.
13. De patiënt is naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt om aan de studie deel te nemen, om welke reden dan ook (inclusief maar niet beperkt tot comorbiditeiten, voorgeschiedenis van niet-naleving van studiebezoeken, procedures of geneesmiddeltoediening).
14. Vruchtbare vrouwen (die niet chirurgisch gesteriliseerd of minstens 1 jaar postmenopauzaal zijn) worden uitgesloten van deelname aan de studie, tenzij ze akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie beschreven in paragraaf 13.3.
15. Vrouwen die borstvoeding geven.
16. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel en/of een van de hulpstoffen ervan.
17. Patiënten met erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie.
18. Gelijktijdig gebruik van bardoxolon, rituximab, cyclofosfamide, abatacept of sparsentan is vereist.

Exclusiecriteria voor AS (aanvullend):

19. Andere nierziekte naast AS, bijv. diabetische nefropathie of lupus nefritis.
20. Gebruik van bardoxolon of sparsentan in de 30 dagen voorafgaand aan de screening. SGLT-2remmers zijn toegestaan als de patient minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening een stabiele dosis heeft.

Exclusiecriteria voor FSGS (aanvullend):

21. De patiënt heeft een *collapsing* variant van FSGS op een nierbiopsie.
22. De patiënt heeft FSGS secundair aan een andere aandoening (bijv. obesitas, cardiovasculaire, infectieuze of auto-immuunziekte).
23. Gebruik van rituximab, cyclofosfamide of abatacept in de 120 dagen voorafgaand aan de screening. Bij gebruik van andere kleinmoleculaire chronische immunomodulerende geneesmiddelen moet de dosis gedurende 4 weken voorafgaand aan de screening stabiel zijn.
24. Als eerdere behandeling met rituximab meer dan 120 dagen voorafgaand aan de screening plaatsvindt, moet het aantal CD20-cellen binnen de normale grenzen liggen.

25. Als eerdere andere antilichaambehandeling met een stabiele dosis meer dan 120 dagen voorafgaand aan de screening plaatsvond, moet de onderzoeker de toediening van het onderzoeksmiddel als veilig beschouwen.
26. Gebruik van sparsentan in de 30 dagen voorafgaand aan de screening.
- SGLT2-remmers zijn toegestaan als de patiënt minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening een stabiele dosis heeft.

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:	07-06-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	CTIS2024-512964-73-00
EudraCT	EUCTR2021-004192-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05267262
CCMO	NL80975.018.22