

Tiratricol-behandeling van kinderen met monocarboxylaattransporter 8 deficiëntie: Triac Trial II

Gepubliceerd: 17-03-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516123-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel I: Primaire doelstelling: De effecten evalueren van tiratricol op de neurologische ontwikkeling van jonge patiënten met MCT8...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52600

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Triac Trial II voor kinderen met MCT8 deficiëntie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Schildklieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Allan-Herndon-Dudley syndroom, MCT8 deficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rare Thyroid Therapeutics International AB

Overige ondersteuning: EU-funding (eurostars) and also private foundation (sherman

foundation), Rare Thyroid Therapeutics International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allan-Herndon-Dudley Syndroom, MCT8, Schildklierhormoon analoog, Triac

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PartI:

Primaire eindpunten:

Totale score op de GMFM-88 en het BSID Gross Motor Skill Domain bij week 96 vergeleken met de natuurlijke verloopcores van onbehandelde patiënten van de Triac Trial I.

PartII:

Totale score op de GMFM-88 en BSID-III Gross Motor Skill Domain na respectievelijk 3 en 4 jaar, vergeleken met scores voor natuurlijke historie van de Triac Trial I-studie.*

Secundaire uitkomstmaten

Deel I:

Secundaire eindpunten:

1. GMFM-88 individuele item score 10 ("heft hoofd rechtop") en item score 24 ("zit op de mat") in week 96 vergeleken met baseline; GMFM-domein B (Zittend) - samenvattende score van alle items 18-37 in week 96 vergeleken met baseline; Motor milestone responder analyse van sectie 2 van de Hammersmith Infant Neurologisch Onderzoek (HINE) in week 96.
2. Leeftijdsequivalente score op het BSID-III vergeleken met de baseline en

controles in het verleden.

3. Serum-T3 (werkzaamheid), perifere toestand van het schildklierhormoon (SHBG-serumconcentratie; serumconcentratie van creatinekinase, creatinine, bloeddruk en lichaamsgewicht) (werkzaamheid).

Deel II:

1. GMFM-88 individuele item score 10 (*heft hoofd rechtop*) en itemscore 24 (*zit op mat*) na respectievelijk 3 jaar en 4 jaar, vergeleken met baseline in Triac Trial II; GMFM-domein B (zittend) - samenvattende score van alle items 18-37 na respectievelijk 3 jaar en 4 jaar, vergeleken met baseline in Triac Trial II; Motorische mijlpaal-responderanalyse van sectie 2 van het Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) na respectievelijk 3 jaar en 4 jaar.
2. Leeftijdsequivalent (AE) score van de BSID-III op respectievelijk 3 jaar en 4 jaar, vergeleken met baseline en historische controles.
3. Serum T3 (werkzaamheid) na respectievelijk 3 jaar en 4 jaar, perifere schildklierhormoonstatus (serum SHBG; serumcreatinekinase, creatinine, bloeddruk en lichaamsgewicht) (werkzaamheid).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek zal het effect van tiratricol op de neurocognitieve ontwikkeling van patiënten met MCT8 deficiëntie (of Allan-Herndon-Dudley syndroom) worden onderzocht. Een pathogene mutatie in het MCT8 coderende gen SLC16A2 leidt tot MCT8 deficiëntie.

Monocarboxylate transporter (MCT8) is een transporteiwit met een hoge specificiteit voor schildklierhormonen (zowel het inactieve prohormoon T4 als het actieve hormoon T3). In het menselijk lichaam speelt MCT8 een belangrijke rol in het transport van schildklierhormoon uit het bloed de weefsels in. Onderzoek heeft aangetoond dat MCT8 met name cruciaal is de hersen-bloed barrière en in neuronale context.

Als MCT8 niet goed functioneert (door mutaties in het coderende gen zoals bij MCT8 deficiëntie), kan het transport van schildklierhormoon naar het brein niet goed verlopen. Hierdoor raakt het brein van MCT8 deficiëntie patiënten in een hypothyreoïde staat, met als gevolg een beeld van ernstige ontwikkelingsachterstand en ernstige mentale retardatie. Dit beeld wordt het neurocognitieve fenotype genoemd.

Het evenwicht in de hypothalamus-hypofyse-schildklier-as is bij deze patiënten verstoord, met als gevolg een sterke productie van schildklierhormoon en dus hoge concentraties schildklierhormoon in het bloed. In contrast met het brein, is de rest van het lichaam niet afhankelijk van MCT8 voor schildklierhormoon transport. Dat betekent dat de hoge concentraties schildklierhormoon de perifere organen bereiken en daar effect hebben. Deze organen bevinden zich dus in een hyperthyreoïde staat. Patiënten hebben daarom onder andere spieratrofie, tachycardie en leverchemiestoornissen, samen het perifere fenotype genoemd.

Tiratricol is een analoog van het actieve schildklierhormoon T3 en lijkt in veel eigenschappen op T3. Er is echter één cruciaal verschil: Tiratricol is, in tegenstelling tot T3, niet afhankelijk van MCT8 (maar van een andere nog onbekende transporter). Dit maakt tiratricol een geschikte kandidaat om a) de cerebrale hypothyreoïdie op te heffen en b) de hoge circulerende schildklierhormoonwaarden, en daarmee het perifere fenotype, te onderdrukken. Uit een recent internationaal multicenter onderzoek is gebleken dat tiratricol inderdaad in staat is om het perifere fenotype op een veilige manier te onderdrukken. Het effect van behandeling met tiratricol vanaf jonge leeftijd op het neurocognitieve fenotype dient nader bestudeerd te worden.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516123-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel I:

Primaire doelstelling:

De effecten evalueren van tiratricol op de neurologische ontwikkeling van jonge patiënten met MCT8-deficiëntie, door middel van een meting volgens de Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88) en Bayley Scales of Infant Development (BSID-III) Gross Motor Skill Domain.

Secundaire doelstellingen:

1. Het effect evalueren van de tiratricol-behandeling bij week 96 op specifieke mijlpalen in de motorische ontwikkeling door de individuele itemscores op de Gross Motor Function Measure.

2. Het effect evalueren van de tiratricol-behandeling op neurologische ontwikkeling jonge patiënten met MCT8-deficiëntie, door middel van de BSID-III.
3. Het effect evalueren van tiratricol bij week 96 op klinische en biochemische thyreotoxische eigenschappen (serum-T3-concentraties, weefselspecifieke markers van de werking van het schildklierhormoon).

Verkennde doelstellingen:

1. De effecten evalueren van de tiratricol-behandeling op de levenskwaliteit van patiënten en ouders.
2. Het effect evalueren van de tiratricol-behandeling op neurologische status.
3. Het effect evalueren van de tiratricol-behandeling op de hersenfunctie/beeldvorming van de hersenen (EEG, BERA, VEP en MRI/MRS) (optioneel).
4. Het farmacokinetische profiel bestuderen van tiratricol bij jonge kinderen (optioneel)
5. Het effect van tiratricol evalueren op cardiovasculaire eigenschappen van de thyreotoxicose.

Veiligheidsdoelstelling:

1. De veiligheid evalueren van de tiratricol-behandeling bij patiënten van 0-30 maanden oud.

Deel II:

Primaire doelstelling:

De effecten evalueren van langdurige behandeling (tot 4 jaar totale behandeling) met tiratricol op de neurologische ontwikkeling bij jonge jongens (≤ 30 maanden) met MCT8-deficiëntie, zoals gemeten met de Gross Motor Function Measure (GMFM)-88 en Bayley Scales of Infant Development (BSID)-III Gross Motor Skill Domain.

Secundaire doelstellingen:

1. Het effect evalueren van langdurige behandeling (tot 4 jaar totale behandeling) met tiratricol op specifieke mijlpalen in de motorische ontwikkeling.
2. Het effect evalueren van langdurige behandeling (tot 4 jaar totale behandeling) met tiratricol zoals gemeten met de BSID-III.
3. Het langetermijneffect evalueren van de behandeling (tot 4 jaar totale behandeling) van tiratricol op klinische en biochemische thyrotoxische kenmerken (serum T3-concentraties, weefselspecifieke markers van de werking van het schildklierhormoon).

Verkennde doelstellingen:

1. Het effect evalueren van de behandeling met tiratricol op de neurologische status.
2. Bestuderen van het farmacokinetische profiel van tiratricol bij jonge kinderen (optioneel).

Veiligheidsdoelstelling:

1. De veiligheid evalueren van een langdurige behandeling met tiratricol.

Veiligheidsdoelstelling:

Onderzoeksopzet

In dit open label phase II onderzoek wordt het effect van de behandeling met tiratricol bij jonge jongens (≤ 30 maanden) met MCT8-deficiëntie onderzocht. De hypothese die wordt getest is dat de behandeling met tiratricol een gunstig effect zal hebben op de hypothyreoïdie in de hersenen en de hyperthyreoïdie in de perifere organen en weefsels van deze patiënten. De patiënten worden gedurende 96 weken behandeld met tiratricol. Het behandelingseffect op de neurologische ontwikkelingsstoornis die door hypothyreoïdie wordt veroorzaakt en de perifere thyreotoxicose worden geëvalueerd na 96 weken behandeling. Na 48 weken behandeling wordt er een tussentijdse analyse gedaan. Op basis van de tussentijdse analyse kan het onderzoek worden aangepast wat betreft de dosering, de duur of het aantal bloedmonsters dat wordt afgenomen.

Na de behandelingsperiode van 96 weken zullen de patiënten deel II van de studie ingaan, waarin de behandeling op lange termijn wordt geëvalueerd. Patiënten zullen nog 2 jaar worden gevolgd en het effect van de behandeling zal worden geëvalueerd na respectievelijk 3 jaar en 4 jaar vanaf het begin van de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tiratricol wordt aan alle patiënten oraal of via een voedingssonde toegediend in een individuele dosis getitreerd op basis van de respons op serum-T3. De dosis wordt opgedeeld in 1-3 toedieningen per dag.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie zal zorgen voor een belasting van ongeveer 15 extra bezoeken aan het ziekenhuis, waarvan het overgrote deel korte controlebezoeken zijn (lichamelijk onderzoek en venapunctie). Er zal drie maal een uitgebreide evaluatie plaatsvinden (bij aanvang van de studie, na 1 jaar en bij het einde van de studie) waarbij een uitgebreide neurologische en cardiologische evaluatie plaatsvindt. Deze extra bezoeken vinden verspreid over 2 jaar plaats. Veel controle bezoeken zullen samenvallen met controle afspraken in het kader van reguliere zorg. De meeste onderzoekshandelingen hebben een niet-invasief karakter. Het verrichten van een vena punctie/vingerprik is minimaal invasief en kent milde risico's. Deelname aan deze studie zal dus geen grote belasting voor de patiënt en zijn ouders/verzorgers opleveren. Gedurende de hele studieperiode zijn in deel I maximaal 4-5 en tijdens deel II

4 extra venapuncties nodig.

Er is veel ervaring met tiratricol als medicijn voor patiënten met (bijzondere) schildklierproblemen, ook in de behandeling van kinderen. Bijwerkingen van tiratricol zijn hoofdzakelijk dosisgerelateerd en bestaan uit symptomen van hyperthyreoïdie. Overdosering wordt voorkomen door regelmatige controle van schildklierhormoonwaarden in serum. De dosis tiratricol wordt op individuele basis getitreerd (door het onderzoeksteam van het Erasmus MC).

Gezien het doel van de studie kan deze niet uitgevoerd worden zonder inclusie van patiënten met MCT8 deficiëntie.

De potentiële voordelen van tiratricol therapie zijn genoemd in de sectie

****Achtergrond van de studie**.**

Contactpersonen

Publiek

Rare Thyroid Therapeutics International AB

Klara Norra Kyrkogata 26
Stockholm 11122
SE

Wetenschappelijk

Rare Thyroid Therapeutics International AB

Klara Norra Kyrkogata 26
Stockholm 11122
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een door de ouders of de wettelijke voogd ondertekend en gedagtekend toestemmingsformulier.
2. Een bereidheidsverklaring van de ouders om zich aan alle studie procedures te houden en gedurende de gehele studie beschikbaar te zijn.
3. De deelnemer moet op de dag van de inclusie tussen 0 en 30 maanden oud zijn.
4. Deelnemer moet mans zijn en een pathogene MCT8 genmutatie vastgesteld zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een eerdere behandeling met tiratricol.
 2. Een eerdere behandeling met LT4 en/of PTU en/of andere schildkliermedicatie voor een periode langer dan drie maanden. Patiënten die eerder met LT4 zijn behandeld voor een kortere periode dan 3 maanden, kunnen zes weken (of langer) na de laatste dosis LT4 worden opgenomen in het onderzoek (bezoek bij de uitgangswaarde) als twee opeenvolgende analyses stabiele TFT* laten zien. Patiënten die gedurende een kortere periode dan drie maanden met PTU en/of andere anti-schildkliermedicatie worden behandeld, kunnen zes weken (of langer) na de laatste dosis in het onderzoek (baseline-bezoek) worden opgenomen.
 3. Een ernstige ziekte of een zware ingreep (binnen 4 weken van baseline-bezoek 1), losstaand van MCT8-deficiëntie.
 4. Bekende allergische reacties op bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel. Patiënten met galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of malabsorptie van glucose of galactose (de IMP bevat lactose).
 5. Een behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel of deelname aan een andere interventionele proef binnen 3 maanden voor baseline-bezoek 1.
- * Stabiele TFT (T3, T4, fT4), bepaald met een maximale variatie van 20%, moet worden aangetoond bij twee verschillende gelegenheden met een tussenpoos van ten minste twee weken, gemeten op hetzelfde platform.

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:	28-01-2021
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Emcitate
Generieke naam:	Tiratricol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-516123-13-00
EudraCT	EUCTR2019-003370-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02396459
CCMO	NL72361.078.20