

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van SPR001 (Tildacerfont) om het suprafysiologisch gebruik van glucocorticoïde bij volwassen patiënten met klassiek adrenogenitaal syndroom te verminderen

Gepubliceerd: 16-09-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503771-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is om te zien of tildacerfont de hoeveelheid GC (bijvoorbeeld hydrocortisone) die u moet innemen kan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52645

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPR001-204

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal
- Aandoeningen van de bijnier

Synoniemen aandoening

Klassieke Aangeboren Bijnier Hyperplasie (CAH); 21-hydroxylase deficiëntie (21-OHD)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Spruce Biosciences, Inc.

Overige ondersteuning: Spruce Biosciences;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gebruik van glucocorticoïden verminderen, Klassieke Aangeboren Bijnier Hyperplasie (CAH), Tildacerfont

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire effectiviteit:

Om het deel van proefpersonen die GC-gebruik kunnen verminderen bij proefpersonen met AGS te evalueren

Veiligheid:

Om de veiligheid van tildacerfont te evalueren bij proefpersonen met AGS

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteit:

1. Om het effect van tildacerfont op de vermindering van de mediane cumulatieve HCe dosis bij proefpersonen met AGS te evalueren
2. Om het effect van tildacerfont op de vermindering van cardiovasculair risico bij proefpersonen met AGS te evalueren
3. Om het effect van tildacerfont te evalueren in het verbeteren van de beoordeling van het homeostatisch model van insuline resistentie (HOMA-IR) bij

proefpersonen met AGS

4. Om het effect van tildacerfont op lichaamsgewicht na 24 weken bij

proefpersonen met AGS te evalueren

5. Om het effect van tildacerfont op lichaamsgewicht na 52 weken behandeling

met tildacerfont bij proefpersonen met AGS te evalueren

6. Om de verandering in het percentage van GC-gebruik bij personen met CAH te

evalueren

Verkennde werkzaamheid:

7. Om het deel van proefpersonen die het gebruik van GC kunnen verminderen met

8 mg HCe bij proefpersonen met AGS te evalueren

8. Om het effect van tildacerfont op de verbetering van de kwaliteit van leven

(QoL) bij proefpersonen met AGS te evalueren

9. Om het effect van tildacerfont op de vermindering van tailleomtrek na 52

weken van behandeling met tildacerfont bij proefpersonen met AGS te evalueren

10. Om het effect van tildacerfont op de verbetering van de HOMA-IR na 52 weken

van behandeling met tildacerfont bij proefpersonen met AGS te evalueren

11. Om het effect van tildacerfont te evalueren in het verbeteren van

botdichtheid (bone mineral density, BMD) na 52 weken van behandeling met

tildacerfont bij proefpersonen met AGS

12. Om het effect van tildacerfont op de vermindering van GC-gebruik tot een

bijna-fysiologisch niveau na 24 weken bij proefpersonen met AGS te evalueren

13. Om het effect van tildacerfont op de vermindering van GC-gebruik tot een

bijna-fysiologisch niveau na 52 weken van behandeling met tildacerfont bij

proefpersonen met AGS te evalueren

14. Om het effect van tildacerfont op de vermindering van GC-gebruik tot een bijna-fysiologisch niveau bij proefpersonen met AGS te evalueren

15. Om de verandering in het percentage van GC-gebruik bij proefpersonen met AGS te evalueren

16. Om het effect van tildacerfont op de vermindering van cardiovasculair risico bij proefpersonen met AGS en ten minste één cardiovasculair risico bij baseline te evalueren

17. Om het effect van tildacerfont op de verbetering van BMD in proefpersonen met AGS te evalueren

18. Om het effect van tildacerfont op het elimineren van TART(s) bij mannelijke AGS proefpersonen te evalueren met TART(s) tijdens baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AGS is een erfelijke genetische aandoening die de bijniereen aantast, een paar organen ter grootte van een walnoot boven de nieren. De ziekte beïnvloedt de productie van steroïde hormonen door de bijniereen, waaronder "glucocorticoïden" zoals cortisol, die de reactie van het lichaam op ziekte of stress reguleren. Mensen met AGS hebben vaak abnormale niveaus van bepaalde bijnier geslachtshormonen, wat negatieve gevolgen kan hebben voor de algemene gezondheid. De huidige zorgstandaard voor AGS is het gebruik van glucocorticoïden (GC's). Deze kunnen aanzienlijke bijwerkingen hebben en werken niet altijd goed bij de behandeling van AGS. Een niet-steroïde behandeling die helpt bij het beheersen van de bijnierhormonenspiegels kan gunstig zijn voor AGS-patiënten. Deze studie omvat het gebruik van een onderzoeksmiddel, tildacerfont (SPR001). Onderzoek betekent dat het onderzoeksgeneesmiddel niet is goedgekeurd voor gebruik als recept- of vrij verkrijgbaar geneesmiddel. Het doel van dit onderzoek is om te zien of tildacerfont de hoeveelheid GC (bijvoorbeeld hydrocortisone) die patiënten moeten innemen kan verminderen en het niveau van bepaalde hormonen in hun lichaam kan verlagen.

Omdat dit een wetenschappelijk onderzoek is, is het ook belangrijk om informatie te verzamelen over patiënten met AGS die geen tildacerfont krijgen. Daarom wordt tildacerfont vergeleken met "placebo", een medicijn dat eruit ziet als een onderzoeksmiddel, maar geen tildacerfont of een andere actieve stof bevat.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503771-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is om te zien of tildacerfont de hoeveelheid GC (bijvoorbeeld hydrocortisone) die u moet innemen kan verminderen en het niveau van bepaalde hormonen in uw lichaam kan verlagen.

Onderzoeksopzet

Dit is een studie met een 2-delige behandelingsperiode die het potentieel van tildacerfont zal evalueren om de GC-last te verminderen bij volwassen proefpersonen met klassieke AGS die A4 $\leq 2,5 \times$ ULN hebben en die suprafysiologische doses GC-therapie hebben (≥ 30 mg/dag en ≤ 60 mg/dag in HCe).

De eerste 24 weken van de behandelingsperiode zal een gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde studie zijn waarbij de proefpersonen gerandomiseerd worden in een 1:1 verhouding om ofwel placebo ofwel tildacerfont te krijgen bij 200 mg eenmaal daags (QD).

De 52 weken durende Open-Label periode (dag na Week 24 tot Week 76) zal de proefpersonen die de placebo-gecontroleerde behandeling hebben voltooid met 52 weken met open-label behandeling met tildacerfont 200 mg QD voorzien. Een optionele Open-Label Vervolgperiode biedt de mogelijkheid op een open-label behandeling met 200 mg tildacerfont QD gedurende maximaal 240 weken.

Tijdens de follow-upperiode van 30 dagen zullen de proefpersonen het GC-doseringsschema en het mineralocorticoïd regime (indien van toepassing), zoals vastgesteld tijdens de studie, behouden tot het 30-daagse follow-upbezoek, tenzij de onderzoeker vaststelt dat de klinische toestand van de proefpersoon een dosis verandering vereist. Na voltooiing van het onderzoek wordt GC-behandeling gehandhaafd als de behandelend arts van de proefpersoon vindt dat dit kan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het geneesmiddel is een klein molecuul CRF1-receptorantagonist en wordt geleverd als gele, ronde, bolle tabletten die 50 mg geneesmiddel bevatten. Placebo wordt geleverd als tabletten die er identiek aan het geneesmiddel uitzien, maar geen geneesmiddel bevatten.

Aan het begin van de Placebo-gecontroleerde behandelingsperiode worden de proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om gedurende 24 weken ofwel placebo ofwel tildacerfont bij 200 mg QD te ontvangen. Tijdens de Open-Label Verlengingsperiode krijgen alle proefpersonen 52 weken lang open-label tildacerfont bij 200 mg QD. Het studiemiddel wordt elke dag oraal ingenomen met een avondmaaltijd, tussen 6 uur 's avonds en middernacht. De avondmaaltijd moet < 50% vetgehalte hebben. Het studiemiddel kan indien nodig tot 30 minuten na afloop van de avondmaaltijd worden ingenomen. Proefpersonen zullen ook een onderwerp-specifieke gestandaardiseerde orale 3 keer dagelijks (TID) HC of twee keer dagelijks (BID) prednisolon regime ontvangen dat door de Sponsor wordt verstrekt. Op de ochtenden van de bezoeken aan de kliniek moeten de proefpersonen het innemen van een ochtenddosis GC-medicatie uitstellen tot na de laboratoriumbeoordelingen van 8 uur (± 1 uur). Op alle andere dagen tijdens het onderzoek moeten de proefpersonen hun GC-medicatie op de gebruikelijke tijd(en) innemen. Mineralocorticoïd kan op elk moment van de dag worden ingenomen, maar de timing ervan ten opzichte van laboratoriumbeoordelingen moet gedurende het hele onderzoek consistent zijn. Tijdens tijden van klinisch significante fysieke stress, zoals intercurrente ziekte met koorts, chirurgische ingrepen of significante trauma's, zal een stressdosis met extra GC (in de vorm van HC) ter voorkoming van bijnierschade worden toegestaan volgens de "richtlijnen voor ziektedagen". Studiemedicijn zal worden gestaakt bij proefpersonen die voldoen aan individuele behandelingsstopcriteria zoals het hebben van klinisch significante leverchemie of QTcF-waarden op elk moment tijdens de Behandelingsperiode. Tijdens de Open-Label Verlengingsperiode kan het mogelijk zijn om de dosis tildacerfont te verlagen van 200 mg QD naar 100 mg QD bij proefpersonen die door de onderzoeker zijn beoordeeld op aanhoudende problemen met de verdraagbaarheid van het studiemiddel, na overleg met de Medische Monitor.

Inschatting van belasting en risico

De Sponsor is van mening dat het voordeel-naar-risico-profiel van deze studie gunstig is. Gezien het ernstige karakter van AGS en de beperkingen en risico's van chronische steroïdentherapie, zijn nieuwe behandelmodaliteiten nodig voor patiënten met AGS. Gezien 1) het aanvaardbare algemene veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van tildacerfont bij gezonde vrijwilligers en proefpersonen met AGS; 2) het vermogen om het geobserveerde risico op LFT-verhoging te monitoren, dat omkeerbaar is en optreedt bij hogere blootstellingen dan in deze studie wordt verwacht; en 3) het bewijs van verminderingen in ACTH, 17-OHP en A4 bij meervoudige dosisniveaus getest in vorige Fase 2 studies, is de Sponsor van mening dat het voordeel-tot-risico profiel de voorkeur geeft aan het voortgezette klinisch onderzoek van tildacerfont, met inbegrip van dit onderzoek naar het potentieel van tildacerfont om het gebruik van GC te verminderen en van verlengde behandeling met tildacerfont voor maximaal 1 jaar bij proefpersonen met AGS. Een optionele Open-Label Vervolgperiode biedt de mogelijkheid op een open-label behandeling met 200 mg tildacerfont QD gedurende maximaal 240 weken.

Contactpersonen

Publiek

Spruce Biosciences, Inc.

Junipero Serra Boulevard 2001 Suite 640
Daly City, CA 94014
US

Wetenschappelijk

Spruce Biosciences, Inc.

Junipero Serra Boulevard 2001 Suite 640
Daly City, CA 94014
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. Mannelijke en vrouwelijke personen ≥ 18 jaar bij screening.
2. Heeft een bekende jeugddiagnose van klassieke AGS als gevolg van 21-hydroxylase deficiëntie op basis van genetische mutatie in CYP21A2 en/of (op enig moment) gedocumenteerd verhoogd 17-OHP en op dit moment behandeld met HC, HC-acetaat, predison, prednisolon, methylprednisolon (of een combinatie van deze GCs).
3. Voor proefpersonen met de zoutverspillende vorm van CAH, heeft de proefpersoon een stabiele dosis mineralocorticoïdenvervanging gehad gedurende $\geq$

1 maand voor de screening.

3. Heeft LLD $\leq$ A4 $\leq$ 2,5x ULN bij screening gemeten vóór de ochtend GC-dosis.

4. Heeft een stabiele, suprafysiologische dosis GC- vervanging (gedefinieerd als $\geq$ 30 mg/dag en $\leq$ 60 mg/dag in HCe) gedurende $\geq$ 1 maand vóór de screening gehad.

5. Voor proefpersonen met de zoutverspillende vorm van AGS, heeft de proefpersoon een stabiele dosis mineralocorticoïdenvervanging gehad gedurende $\geq$ 1 maand voor de screening.

6. Stemt ermee in de anticonceptierichtlijnen te volgen (paragraaf 5.2.5).

Mannelijke proefpersonen moeten er ook mee instemmen af te zien van het doneren van sperma gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van het studiemedicijn.

7. Is in staat om alle onderzoeksprocedures en -risico's te begrijpen en geeft schriftelijk geïnformeerde toestemming om aan alle aspecten van het protocol te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een bekende of vermoede diagnose van een andere bekende vorm van klassieke AGS (niet te wijten aan 21-hydroxylase deficiëntie)

2. Heeft een geschiedenis die bilaterale adrenalectomie of hypopituitarisme omvat.

3. Heeft een geschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor tildacerfont, een van zijn hulpstoffen, of een andere CRF1-receptorantagonist.

4. Toont klinische tekenen of symptomen van bijnierinsufficiëntie

5. Heeft een klinisch significante onstabiele medische aandoening, een medisch significante ziekte of een chronische ziekte gehad die zich binnen 30 dagen na de screening heeft voorgedaan, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:

a. Een voortdurende maligniteit of $<$ 3 jaar van remissiegeschiedenis van enige maligniteit, anders dan succesvol behandelde gelokaliseerde huidkanker

b. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van $<$ 45 mL/min/1,73 m².

c. Huidige of geschiedenis van leverziekte (met uitzondering van het syndroom van Gilbert).

d. Geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar, of een significante geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik die de proefpersoon waarschijnlijk zou verhinderen om op betrouwbare wijze deel te nemen aan het onderzoek, op basis van de mening van de onderzoeker.

e. Actieve hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) bij de screening

f. Proefpersonen die van plan zijn om tijdens het onderzoek bariatrische chirurgie te ondergaan worden uitgesloten.

g. Elke andere aandoening die van invloed zou zijn op de veiligheid van de proefpersoon of de interpretatie van studieresultaten (bijv. Ongecontroleerde malabsorptiestoornissen) kunnen beïnvloeden

6. Psychiatrische aandoeningen, inclusief maar niet beperkt tot bipolaire

stoornis, schizofrenie of schizoaffectieve stoornissen die met medicatie niet effectief onder controle zijn en die een negatieve invloed kunnen hebben op de meewerking met het onderzoek. Symptomen zoals hallucinaties, wanen en psychose zijn exclusief. Bovendien:

a. Verhoogd risico van zelfmoord op basis van het oordeel van de onderzoeker of de resultaten van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) uitgevoerd bij screening en baseline (bijvoorbeeld, C-SSRS Type 3, 4, of 5 ideatie binnen de afgelopen 6 maanden of enig suïcidaal gedrag in de afgelopen 12 maanden)

b. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-score >12 voor depressie of angst bij screening of baseline

7. Heeft klinisch significante abnormale electrocardiogram (ECG) of klinische laboratoriumresultaten. Abnormale resultaten die moeten worden beoordeeld en besproken met de Medische Monitor om te bepalen of ze in aanmerking komen voor dit onderzoek zijn onder andere, maar niet beperkt tot:

a. Alle klinisch significante abnormale ECG-resultaten, inclusief

Fridericia-gecorrigeerde QT-interval (QTcF) >450 milliseconde (ms) voor mannelijke deelnemers of >470 ms voor vrouwelijke deelnemers.

b. Alanine aminotransferase (ALT) >2x ULN

c. Totaal bilirubine >1,5x ULN

d. Totaal galzuren >5x ULN

8. Werkt routinematig 's nachts in ploegendienst

9. Onderwerpen met reisplannen/werkschema's die resulteren in significante en frequente veranderingen in tijdzones (>2 uur) vereisen de goedkeuring van Medical Monitor voor de inschrijving.

10. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

11. Gebruik van een ander onderzoeksmiddel vanaf 30 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) vóór de screening tot het einde van het onderzoek.

12. Gebruik van de volgende geneesmiddelen vanaf 30 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) voor het begin van de Glucocorticoïdeconversieperiode tot het einde van het onderzoek:

a. Rosiglitazon, aromataseremmers, testosterone, groeihormonen of elke andere medicatie of supplementen die de veiligheid van het proefpersoon of de interpretatie van de studie resultaten kunnen beïnvloeden.

b. De geneesmiddelen die in paragraaf 13.1 worden genoemd, die zijn:

i. Matige tot sterke remmers en/of inductoren van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)

ii. Gevoelige substraten of substraten met een kleine therapeutische range van CYP3A4 (met uitzondering van hormonale contraceptie die ≤ 20 μg ethinyl estradiol bevat)

iii. Gevoelige substraten of substraten met een kleine therapeutische range van borstkanker resistentie-eiwit (BCRP) (met uitzondering van deze die toegediend kunnen worden in de ochtend QD, ongeveer 10 uur verwijderd van de avond toediening van het onderzoeksmiddel)

13. Donatie of ontvangst van bloed vanaf 90 dagen voor screening tot het einde van het onderzoek; donatie of ontvangst van bloedplaatjes, witte bloedcellen of plasma vanaf 30 dagen voor screening tot het einde van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	22-02-2021
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SPR001
Generieke naam:	tildacerfont

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

10 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling ... 20-06-2025

Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
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
CTIS	CTIS2023-503771-13-00
EudraCT	EUCTR2019-004765-40-NL
CCMO	NL72896.091.20