

Een multicenter-, open-label-, dosisbepalend onderzoek met enkele en meerdere doses met een open-label-verlenging om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek te beoordelen van obeticholzuur (OCA) bij pediatrische proefpersonen met galgangatresie.;Acroniem van het onderzoek: ObetiCholzuur bij pediAtrische proefpeRsonen met galgansatrEsie (CARE)

Gepubliceerd: 04-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstellingen • Veiligheid en verdraagbaarheid • PK van OCA en zijn conjugaten o SD-PK-fase: beoordelen van de PK van OCA en zijn conjugaten na een enkele lage dosis OCA op dag 1 en het bepalen van de geschiktheid van de proefpersoon voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Lever- en galaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53035

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ObetiCholic Acid bij pediatrische proefpersonen met galgangatresie (CARE)

Aandoening

- Lever- en galaandoeningen, congenitaal
- Galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Galgangatresie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Intercept Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor of the study: Intercept Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisbepalende, Galgangatresie, Obeticholzuur, Pediatrisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veiligheid en verdraagbaarheid: AE's die zich tijdens de behandeling voordoen

(TEAE's), inclusief ernstige AE's (SAE's), elektrocardiogram (ECG), lichamelijk

onderzoek, klinische laboratoriumuitslagen, vitale functies.

- PK: Plasmaconcentraties van niet-geconjugeerd OCA, de conjugaten ervan

(glycineconjugaat van OCA [glyco-OCA] en taurineconjugaat van OCA [tauro-OCA]),

en totale OCA in de SD- en MD-fasen.

Secundaire uitkomstmaten

- PD: markers van FXR-activering: Fibroblastgroefactor-19 (FGF-19),

7-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) en endogene galzuren.

- PD: biomarkers van de hepatobiliaire functie: Alkalische fosfatase (ALP), ASAT, ALAT, GGT, totaal en direct (geconjugeerd) bilirubine, protrombinetijd, INR, albumine, trombocytentelling

Verkennde eindpunten:

- Aanvaardbaarheid en slikbaarheid: Het vermogen van de proefpersoon om de medicatie van het doseringsschema te kunnen doorslikken en de algehele aanvaardbaarheid van het doseringsschema zullen worden beoordeeld aan de hand van een vijfpuntsevaluatie (zie het protocol).

- Smakelijkheid (dag 28): Op de eerste dag van de MD-fase zal de smakelijkheid van OCA worden beoordeeld met behulp van een vijfpuntsschaal voor mimiek met een gecorreleerde 100-punts visuele analoge schaal (FHS/VAS-5) bij kinderen ≥ 4 jaar oud. Bij kinderen jonger dan 4 jaar wordt de smakelijkheid beoordeeld aan de hand van een vierpuntsevaluatie (zie protocol).

- Aanvullende werkzaamheidsmetingen tijdens OLE: Gehalte aan vitamine A en D
Niet-invasieve beoordeling van leverstijfheid (bijv. FibroScan TE of andere ultrasone elastografie van de lever) op basis van beschikbaarheid in het onderzoekscentrum.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Galgangatresie is een ziekte die zich bij pasgeboren kinderen openbaart door biliaire obstructie als gevolg van aanlegstoornissen van de galwegen. De aandoening is dodelijk indien er geen hepatoportoenterostomy (HPE, ook bekend als Kasai procedure) uitgevoerd wordt. Na HPE verloopt de ziekte via 2 wegen: ongeveer de helft van de baby's waarbij geen adequate galwegdrainage verkregen wordt na hun HPE procedure, wordt, voordat ze 2 jaar oud zijn een levertransplantatie uitgevoerd of zij overlijden. De andere helft van de patiënten na HPE vertonen een goede response na de procedure maar zij ontwikkelen progressief fibrotische leverproblemen in de daaropvolgende jaren. Bijna al deze patiënten ontwikkelen een levercirrose tegen de tijd dat zij 18 jaar oud zijn.

De farnesoide-X-receptor (FXR) is een belangrijke regulator van galzuur-homeostase. FXR is een nucleaire receptor met expressie in meerdere weefsels, waaronder de lever en de darmen. FXR wordt geactiveerd door endogene galzuren en regelt belangrijke elementen in zowel de synthese en als de afgifte van galzuren door de lever.

Cholestase verstoort de afgifte van galzuren aan de darm en dit vermindert sterk de activering van de intestinale FXR. Als gevolg daarvan wordt de galzuursynthese niet meer goed geregeld wat weer leidt tot aanhoudende toename van galzuur-ophoping in de lever.

Naast HPE bestaat er geen goedgekeurde behandeling voor galgangatresie. In in-vitro en in-vivo studies is aangetoond dat OCA een anti-cholestatische en een beschermende werking op de lever heeft. Op basis van de pathologische mechanismen die leiden tot cholestase en fibrose bij chronische leverziekten, wordt verondersteld dat de behandeling met OCA tot een verbeterde leverfunctie leidt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Veiligheid en verdraagbaarheid
 - PK van OCA en zijn conjugaten
- o SD-PK-fase: beoordelen van de PK van OCA en zijn conjugaten na een enkele lage dosis OCA op dag 1 en het bepalen van de geschiktheid van de proefpersoon voor de MD-fase
- o MD-fase: beoordelen van de PK bij steady-state van OCA en zijn conjugaten bij verschillende doses OCA

Secundaire doelstellingen

- Farmacodynamiek (PD) van OCA gemeten aan de hand van markers van farnesoïde X-receptor (FXR)-activering en de biomarkers van de hepatobiliaire functie

Verkennde doelstellingen

- Aanvaardbaarheid en slikbaarheid
- Smakelijkheid (alleen MD-fase)

Doelstellingen OLE-fase

- Langetermijnveiligheid en -verdraagbaarheid
- Duur van de PD van OCA gemeten aan de hand van markers van FXR-activering en de biomarkers van de hepatobiliaire functie
- Gehalten aan vitamine A en D
- Niet-invasieve beoordeling van leverstijfheid (bijv. FibroScan® transiënte elastografie [TE] of andere ultrasone elastografie van de lever) op basis van beschikbaarheid in het onderzoekscentrum

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter-, open-label-, SD- en MD- dosisbepalend onderzoek gevolgd door een optionele OLE om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD te beoordelen bij verschillende OCA-doses bij in aanmerking komende pediatrische proefpersonen met galgangatresie met een geslaagde hepato-porto-enterostomie (HPE, ook bekend als een Kasai porto-enterostomie). In de OLE zullen de veiligheid, verdraagbaarheid, PD en werkzaamheid van OCA verder worden geëvalueerd. Bovendien zal tijdens de OLE een verandering in het vitamine A- en D-gehalte worden beoordeeld, en waar mogelijk de mate van verandering in de leverstijfheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Enkelvoudige dosis (SD) -fase: alle deelnemers krijgen op dag 1 een OCA-dosis die gelijk is aan 1,5 mg voor een volwassene, en op de basis van de bloedtestresultaten die na die ene OCA-dosis worden genomen, wordt de dosis voor de MD-fase voor de patiënt bepaald.

Meervoudige dosis (MD) -fase: de patiënt wordt toegewezen aan 1 van de drie dosagroepen: laag (1,5 mg volwassen-equivalent), gemiddeld (5 mg volwassen-equivalent) of hoog (10 mg volwassen-equivalent). De onderzoeksarts zal u uitleggen in welke groep u wordt ingedeeld. Patiënt zal die toegewezen dosis elke dag gedurende 28 dagen innemen. Meervoudige dosis fase groepsverdeling en OCA dosis (volwassen equivalente dosis) Categorie 1 A 1,5 mg, eenmaal daags B 5 mg, eenmaal daags C 10 mg, eenmaal daags Categorie 2 D 1,5 mg, eenmaal daags E 5 mg, eenmaal daags Categorie 3 F 1,5 mg, eenmaal daags Categorie 4 G 0,75 mg, eenmaal daags Categorie 5 H 0,75 mg, tweemaal per week

Inschatting van belasting en risico

Na HPE verloopt de ziekte via 2 wegen: ongeveer de helft van de baby's waarbij geen adequate galwegdrainage verkregen wordt na hun HPE procedure, wordt

voordat ze 2 jaar oud zijn een levertransplantatie uitgevoerd of zij overlijden. De andere helft van de patiënten na HPE vertonen een goede response na de procedure maar zij ontwikkelen progressief fibrotische leverproblemen in de daaropvolgende jaren. Bijna al deze patiënten ontwikkelen een levercirrose tegen de tijd dat zij 18 jaar oud zijn.

Galwegocclusie bij galgangatresie zorgt voor een stijging van endogene galzuren tot cytotoxische niveaus, waardoor er schade door ontstekingen, een toename van hepatocellulaire enzymen en apoptose ontstaat die leidt tot hepatische fibrose en cirrose.

Obeticholzuur (OCA) is een gemodificeerd galzuur en FXR-agonist en beschermt de lever door:

- Regulering van galsynthese en galstroming wat resulteert in minder cholestase
- Inhibitie van ontsteking (in de lever en de rest van het lichaam)
- Preventie van en / of omkering van littekenvorming (d.w.z. fibrose en / of cirrose)
- Preventie van en / of reductie van portale hypertensie (d.w.z. hoge bloeddruk in de lever welke talrijke complicaties veroorzaakt)

Op basis van de pathologische mechanismen in galgangatresie post-HPE, is de hypothese dat door behandeling met OCA de tijd met een eigen lever verlengd wordt en dat het tijdstip van ontstaan **van cirrose van de lever vertraagd wordt en dus een levertransplantatie uitgesteld / voorkomen wordt.

Afgezien van HPE zijn er geen goedgekeurde behandelingen voor galgangatresie. Omdat dit een zeldzame ziekte is (in Nederland zo'n 10 nieuwe patiënten per jaar), is relatief weinig bekend over deze ziekte.

Er zijn maximaal 15 geplande bezoeken (inclusief screening bezoek) in deze studie. Er is een 3 dagen durende visite en 3 x 2 dagen durende visites waarbij de patient zal overnachten in het UMCG of ergens dichtbij om vervolgens de volgende ochtend terug te komen. De tweede dag van de 3 dagen durende visite en de eerste dag van de 2 dagen durende visites zal een PK dag zijn gedurende welke de patiënt ongeveer 8 uur in het ziekenhuis moet blijven. De patiënt zal de volgende dag terug moeten keren voor een 24-uurs bloedafname.

Wanneer de patiënt uit de buurt komt, zal de last van gemiste schooldagen of gemiste volledige werkdag van de ouders minimaal zijn. Als de patiënt niet uit de buurt komt, zal deze last groter zijn.

Het overnachten in het ziekenhuis is geen vereiste, maar wel wenselijk, afhankelijk van hoe ver de patiënt van het ziekenhuis af woont.

Vanwege de last van het aantal bezoeken op een familie en mogelijk hun inkomen, zullen de reiskosten vergoed worden.

Vergoeding van andere financiële lasten kan door de onderzoeksinstelling

overwogen worden als de instelling dit wenselijk vindt.

Tijdens de gehele studie worden bloedafnames gedaan en een bloedafname kan irritatie geven aan de armen of pijnlijk zijn, maar dit is tijdelijk. Kinderen kunnen een crème krijgen op de afnameplek om zo de huid ongevoelig te maken voor het prikken.

Screeningfase: Gedurende de screeningfase krijgen alle patiëntende keuze om een placebo te ontvangen. Bij de bezoeken bij de screening en op dag 0 worden placebotabletten en placebominitabletten gebruikt ter evaluatie van de aanvaardbaarheid en de slikbaarheid van een dosis die een patiënt toegewezen krijgt. Ook kan bij het screeningbezoek placebo worden verstrekt om mee naar huis te worden genomen zodat de technieken voor het toedienen van de dosis (thuis) geoefend kunnen worden vóór de randomisatie op dag 0.

Contactpersonen

Publiek

Intercept Pharmaceuticals Inc.

9520 Towne Centre Drive, Suite 200 200
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Intercept Pharmaceuticals Inc.

9520 Towne Centre Drive, Suite 200 200
San Diego CA 92121
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke pediatrische proefpersonen ≥ 2 tot < 18 jaar
2. Diagnose galgangatresie
3. Aantoonbaar succesvolle HPE (ook bekend als een Kasai porto-enterostomie) zoals gedefinieerd door totaal bilirubine < 2 mg/dl ($34,2 \mu\text{mol/l}$) ten minste 3 maanden na de HPE-ingreep.
4. In staat om tabletten door te slikken (d.w.z. tablet- of minitablenformuleringen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere levertransplantatie of actieve status op transplantatielijst
2. Geconjugerd (direct) bilirubine $\geq$ ULN van het specifieke referentiebereik van het onderzoekscentrum
3. Indien geconjugerd bilirubine niet beschikbaar is: totaal bilirubine ≥ 2 mg/dl ($34,2 \mu\text{mol/l}$)
4. Trombocyten $< 150.000/\mu\text{l}$
5. INR $\geq 1,5$
6. Complicaties van gedecompenseerde chronische leverziekte, of complicaties in het verleden, waaronder:
 - a. hoog risico op gastro-oesofageale varices en/of varicesbloedingen
 - b. klinisch evidente ascites ten gevolge van portale hypertensie
 - c. hepatische encephalopathie
 - d. eerdere plaatsing van een portosystemische shunt
 - e. hepatopulmonaal syndroom of portopulmonale hypertensie
 - f. hepatorenaal syndroom
7. Huidige hardnekkige pruritus of systemische behandeling nodig voor pruritus binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening (bijv. met galzuurbindende middelen of rifampicine)
8. Lengte en gewicht Z-score < -2 volgens specifieke referentiebereiken van het onderzoekscentrum
9. Acholische (bleke) ontlasting

- 10. ASAT > 4 x ULN
- 11. ALAT > 4 x ULN
- 12. Gamma-glutamyltransferase (GGT) > 500 U/l
- 13. Antistollingstherapie
- 14. Albumine < 3,5 g/dl

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ocaliva
Generieke naam:	Obeticholzuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2014-004693-42-NL

NL53004.000.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 11-09-2023

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

31-08-2023