

Een verkennend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van oraal toegediend GLPG2737 gedurende 52 weken te evalueren, gevolgd door een open-label verlengingsperiode van 52 weken bij personen met autosomaal dominante polycysteus nierziekte (ADPKD).

Gepubliceerd: 06-11-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Belangrijkste doelstelling- Het karakteriseren van de werking van GLPG2737 op de groei van het totale niervolume (TKV) in vergelijking met placebo.- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van orale doses GLPG2737 in vergelijking met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55300

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLPG2737-CL-203

Aandoening

- Overige aandoening
- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

nierziekte, Polycysteuze nierziekte

Aandoening

neonetal diseases

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galagapos NV

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, GLPG2737, placebogecontroleerd, polycysteuze nierziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Gemiddelde percentuele verandering ten opzichte van baseline van

lengte-gecorrigeerd TKV (htTKV).

- Frequentie en ernst van complicaties die optreden tijdens de behandeling

(TEAE's), ernstige complicaties die optreden tijdens de behandeling (SAE's) en

TEAE's waardoor de behandeling moet worden gestaakt

Secundaire uitkomstmaten

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van de geschatte GFR (eGFR).

- Geschatte blootstelling (oppervlak onder de kromme [AUC], maximale

plasmaconcentratie [C_{max}]) op basis van populatie-PK-analyses van GLPG2737 en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autosomale dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte en komt naar schatting voor bij 1-5 op de 10.000 personen. Het verloop wordt gekenmerkt door de ontwikkeling en gestage uitbreiding van meerdere cysten verspreid over het nierparenchym. Progressief verlies van de nierfunctie vindt over de loop van decennia plaats en leidt vaak tot eindstadium nierziekte tijdens of na het zesde levensdecennium.

ADPKD wordt veroorzaakt door functieverliesmutatie in de PKD1- of PKD2-genen die coderen voor respectievelijk polycystine-1 (PC-1) en polycystine-2 (PC-2). In 75% van de gevallen van ADPKD treden de mutaties op in PKD1, bij 15% in PKD2 en voor de andere 10% is dit onbepaald.

PC-1 is een belangrijke regulator van verschillende signaalroutes en PC-2 is een niet-selectief calciumkanaal. Mutaties in PC-1 en PC-2 lijken de intracellulaire calciumregulatie te verstoren, wat leidt tot verlaagde intracellulaire Ca^{2+} -spiegels. Verlaagde intracellulaire Ca^{2+} -spiegels zouden bijdragen aan de verhoogde spiegels van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) die worden waargenomen in menselijke ADPKD-nierepitheelcellen. Verhoogde spiegels van cAMP dragen bij aan de progressie van cystogenese door stimulering van de epitheliale celproliferatie en door stimulering van vloeistofsecretie. Er is gerapporteerd dat cAMP-afhankelijke anionsecretie naar het cystelumen wordt gemedieerd door de luminale cystic-fibrosis-transmembraanconductieregulator (CFTR).

Het onderliggende mechanisme van deze regulering is niet precies bekend, hoewel is aangetoond dat het CFTR-chloridekanaal bijdraagt aan ziekteprogressie door te zorgen voor vloeistofsecretie naar het cystelumen, met daardoor bevordering van de cystegroei. Gesteld wordt dat cyste- en niergroei verlies van functionerende niermassa veroorzaakt en uiteindelijk leidt tot eindstadium nierziekte.

GLPG2737 is een CFTR-remmer. Er is gebleken dat CFTR-remmers in vitro cystegroei verminderen in muizen- en menselijke cellen die afkomstig zijn van niertubuli. Er is gebleken dat CFTR-remmers in vivo cystegroei verminderen in modellen van ADPKD, in conditioneel PKD1-knock-outmuis (KO-muis). Bij patiënten met zowel ADPKD als cystic fibrosis (CF) met een deletie van fenylalanine op positie 508 van de CFTR (F508del-CFTR; functioneel CFTR ontbreekt), vermindert de nierfunctie minder snel dan bij familieleden die alleen ADPKD hebben.

Daarom wordt verwacht dat toediening van de CFTR-remmer GLPG2737 aan patiënten met ADPKD zal leiden tot een vermindering van de cystegroei, waardoor de groei

van het niervolume wordt vertraagd, de nierfunctie minder snel afneemt en de progressie naar eindstadium nierziekte wordt vertraagd.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste doelstelling

- Het karakteriseren van de werking van GLPG2737 op de groei van het totale niervolume (TKV) in vergelijking met placebo.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van orale doses GLPG2737 in vergelijking met placebo.

Secundaire doelstellingen:

- Het karakteriseren van de werking van GLPG2737 op de nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; eGFR) in vergelijking met placebo.
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van orale doses GLPG2737 en de belangrijkste metaboliet ervan, G1125498 (M4), met populatie-PK-analyses

Onderzoeksopzet

Een verkennend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van oraal toegediend GLPG2737 gedurende 52 weken, gevolgd door een open-label extensieperiode van 52 weken bij proefpersonen met autosomale dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten dienen naar het onderzoeksziekenhuis te komen en bereid te zijn het onderzoeksvergelijkingsmiddel en/of placebo te krijgen volgens het toedieningsschema. Ook zullen gegevens over hun medische voorgeschiedenis en demografische gegevens worden verzameld. Ze moeten lichamelijke onderzoeken en onderzoeken van hun vitale functies ondergaan. Er zal ECG en MRI onderzoek worden gedaan. Er zal bloed en urine worden afgenomen en een patiënten dagboek moet worden bijgehouden.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan de cystegroei verminderen, waardoor de groei van het niervolume wordt vertraagd en de nierfunctie minder snel afneemt, maar dit is niet zeker. Op elk moment tijdens dit onderzoek kan de ziekte terugkomen of verslechteren.

In voorgaande studies werd GLPG2737 goed verdragen door gezonde volwassenen die een enkele dosis namen in de range van 25 mg tot 600 mg, en bij dagelijkse doses gedurende 14 dagen in de range van 25mg tot 250mg. De meest voorkomende bijwerkingen in voorgaande studies waren:

- droge mond, huid of keel
- ontsteking van de neus/keel

- acne
- keelpijn
- vermoeidheid
- hoofdpijn

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat de patient extra tijd kwijt is;
- extra of langere ziekenhuisbezoeken;
- extra testen;
- dat de patiënt afspraken heeft waaraan hij/zich moet houden

Contactpersonen

Publiek

Galagapos NV

Generaal de Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

Wetenschappelijk

Galagapos NV

Generaal de Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Belangrijkste inclusiecriteria voor de dubbelblinde periode van het onderzoek:

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersoon van 18 t/m 50 jaar.
2. Gedocumenteerde diagnose van typische ADPKD, met behulp van de Ravine-criteria.
3. Snel progressieve ziekte, gedefinieerd als de aanwezigheid van al het volgende:
 - TKV >750 ml, zoals bepaald op beeldvorming niet ouder dan 5 jaar ervoor screening. Als historische beeldvorming niet beschikbaar is of ouder is dan 5 jaar, beeldvorming kan worden uitgevoerd tijdens de screeningperiode volgens lokale klinische praktijk (d.w.z. echografie, magnetische resonantie beeldvorming [MRI]).
 - Mayo ADPKD Classificatieklassen 1C tot 1E.
4. eGFR bij screening tussen 30-90 ml/min/1,73 m² voor proefpersonen van 18 tot 40 jaar (inclusief), en tussen 30-60 ml/min/1,73 m² voor proefpersonen van 40 tot 50 jaar.
5. Bloeddruk ≤ 150/90 mmHg. Als de patiënt wordt behandeld voor hypertensie, moet hij/zij gedurende ten minste 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek en tijdens de screeningperiode een stabiel behandelingsregime van antihypertensieve therapie krijgen.

Belangrijkste inclusiecriteria voor de open-label verlengingsperiode van het onderzoek:

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die de 52 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode op IP voltooiden.
2. De proefpersoon kan, naar het oordeel van de onderzoeker, baat hebben bij langdurige behandeling met GLPG2737.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste uitsluitingscriteria voor de dubbelblinde periode van het onderzoek:

1. Aangeboren afwezigheid van 1 nier, of proefpersoon heeft een eerdere nefrectomie gehad of heeft een getransplanteerde nier of een transplantatie is gepland in de nabije toekomst.
2. Toediening van polycysteuze nierziekte-modificerende middelen (bijv. tolvaptan, somatostatine-analogen) of interventies (zoals cystaspiratie of cyste fenestratie) binnen 12 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek en tijdens de screeningperiode. Als tolvaptan niet wordt toegediend, moet dit zijn vanwege b.v. niet-beschikbaarheid, intolerantie of klinisch oordeel van een

arts.

3. Elke omstandigheid of omstandigheden waardoor, naar de mening van de onderzoeker, een proefpersoon het onwaarschijnlijk of niet in staat kan zijn het onderzoek af te ronden of te voldoen aan de onderzoeksprocedures en -vereisten (bijv. niet in staat om MRI te ondergaan. Het gewicht van de proefpersoon overschrijdt bijvoorbeeld het draagvermogen van de MRI , ferromagnetische metalen prothesen, aneurysmaclips, ernstige claustrofobie, enz.).

Belangrijkste uitsluitingscriterium voor de open-label verlengingsperiode van het onderzoek:

1. Klinisch significante afwijkingen gedetecteerd op 12-leads ECG van ofwel ritme of geleiding, QTcF >450 ms, of lang QT-syndroom.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-11-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GLPG2737
Generieke naam:	GLPG2737

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2020

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: 11-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2021
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	EUCTR2019-003521-21-NL
CCMO	NL71863.056.19