

Een fase 3 extensiestudie van ataluren (PTC124) bij patiënten met nonsense-mutatie gemedieerde cystische fibrose

Gepubliceerd: 19-08-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Evaluatie van de veiligheid van ataluren op lange termijn bij patiënten met nmCF, zoals bepaald door bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36381

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Extensiestudie van PTC124 in cystische fibrose

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Exocriene pancreasaandoeningen
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Cystische Fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PTC Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Industry - sponsor company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystische fibrose, Fase III, Orale behandeling, PTC124

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsprofiel gekarakteriseerd per type, frequentie, hevigheid, tijdsduur en het verband met ataluren van alle bijwerkingen of afwijkende laboratoriumwaarden.

Secundaire uitkomstmaten

- Wijzigingen in FEV1, geforceerde vitale capaciteit (FVC), en geforceerde uitademingsstroom tussen 25% en 75% van de uitademing (FEF25-75) zoals gemeten door spirometrie
- Incidentie, hoeveelheid, hevigheid en duur van pulmonale exacerbaties zoals geëvalueerd in een artsenrapport
- Incidenties, aantal en duur van interventies (bv. gebruik van antibiotica en ziekenhuisopname) en onderbrekingen van het dagelijkse leven (bv. gemiste school- of werktijd) als gevolg van pulmonale symptomen
- Wijzigingen in HRQL zoals beoordeeld aan de hand van de herziene vragenlijst over cystische fibrose (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised - CFQ-R)
- Veranderingen in het lichaamsgewicht en de lichaamsgewicht-index (body mass index - BMI)
- Wijzigingen in scores van gecomputeriseerde longscans (CT-scans)
- Wijzigingen in nasaal transepitheliaal potentiaalverschil (TEPD), totale chloridegeleiding en andere metingen van ionentransport
- Wijzigingen in zweetchlorideconcentratie

- Therapietrouw aan de behandeling met ataluren zoals beoordeeld aan de hand van een door de proefpersoon ingevuld nalevingdagboek en kwantificatie van gebruikte en ongebruikte ataluren-verpakkingen
- (Dal)concentraties van ataluren in plasma voorafgaand aan de ochtendtoediening van ataluren bij elke visite aan de kliniek, zoals gemeten aan de hand van een gevalideerde bioanalytische methode

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Protocoltitel: Een fase 3 extensiestudie van ataluren (PTC124) bij patiënten met nonsense-mutatie gemedieerde cystische fibrose

Cystische fibrose (CF) is een invaliditeit veroorzakende en levensbedreigende genetische stoornis die veroorzaakt wordt door mutaties in het gen dat verantwoordelijk is voor codering van de cystische fibrose-transmembraangeleidingsregulator (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - CFTR), een apicaal epitheliaal chloorkanaal in het celoppervlak dat wegstroming van chloride teweegbrengt. CFTR-dysfunctie leidt tot uitdroging van het epitheliale slijmvlies en tot afscheiding van taai slijm, hetgeen vaak chronische neutrofilische ontsteking, afsluiting van de luchtwegen en aanhoudende pulmonale infecties tot gevolg heeft. Ook kan zich obstructie van de pancreaskanalen, galwegen en vas deferens voordoen. Doorgaans ontwikkelen patiënten luchtwegverstopping, hoest, ademnood en episodische infectieuze pulmonale exacerbaties. Ze kunnen lijden aan pancreas-insufficiëntie, verlaagd lichaamsgewicht, chronische hepatobiliaire ontsteking en onvruchtbaarheid bij mannen. Respiratoir falen is de meest voorkomende doodsoorzaak. De beschikbare medische behandelingen voor de longproblemen omvatten geïnhaleerde aztreonamlysine, tobramycine (TOBI®), dornase-alfa (Pulmozyme®) en hypertonische zoutoplossing, evenals orale azithromycine en ibuprofen. Tot nu toe zijn er geen middelen beschikbaar om de afwijking van het gen te corrigeren.

In ca. 10% van de patiënten met CF is de oorzaak van de afwijking een nonsense-mutatie die de CFTR-eiwitproductie beïnvloedt door invoering van een prematuur stopcodon in het ribonucleïnezuur dat de CFTR doorgeeft (CFTR messenger ribonucleic acid - mRNA). Ataluren (PTC124) is een nieuw, oraal biobeschikbaar, klein-molecuul geneesmiddel dat het ribosomaal doorlezen van

mRNA met een prematuur stopcodon bevordert. Door dit werkingsmechanisme heeft ataluren het potentieel om de genafwijking te boven te komen bij patiënten bij wie CF wordt veroorzaakt door een nonsense-mutatie.

Dit fase 3 open-label onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid zal worden uitgevoerd in centra in Noord Amerika, Europa en Israël. Aan het onderzoek zullen ongeveer 208 patiënten met nonsense mutatie CF meedoen, die hebben deelgenomen aan een vorig fase 3 onderzoek naar ataluren (PTC124). De voornaamste inclusie- en exclusiecriteria zijn de volgende:

Inclusiecriteria:

- voltooiing van de ~48 weken durende geblindeerde behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel in het voorgaande fase 3 onderzoek (onderzoek 0009).
- Bewijs van (een) ondertekend(e) en gedateerd(e) toestemmings-/instemmingsformulier waarin staat dat de proefpersoon (en/of zijn of haar ouder/voogd) is geïnformeerd over alle pertinente aspecten van het onderzoek. N.B.: als de onderzoekskandidaat volgens de lokale wetgeving als een kind wordt beschouwd, moet een ouder of wettelijke voogd schriftelijk toestemming geven vóór de aanvang van de screeningprocedures van het onderzoek en kan het nodig zijn dat de onderzoekskandidaat schriftelijke instemming moet verstrekken.
- De regels van de verantwoordelijke ethische commissie i.v.m. de vraag of één of beide ouders toestemming moet/moeten verlenen en de juiste leeftijden voor het verkrijgen van toestemming en instemming van de proefpersonen moeten worden nageleefd.
- Bij proefpersonen die seksueel actief zijn: bereidheid om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of om een barrièremethode of medische anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de toediening van het geneesmiddel en de eerste 60 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Bereidheid en mogelijkheid om zich te schikken naar de geplande visites, het schema voor toediening van ataluren, de onderzoeksprocedures, laboratoriumtesten en onderzoeksbeperkingen.

Exclusiecriteria:

- Bekende overgevoeligheid voor één van de ingrediënten of hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel (Litesse® Ultra TM (geraffineerde polydextrose), polyethyleenglycol 3350, Lutrol® micro F127 (poloxameer 407), mannitol 25C, crospovidone XL10, hydroxyethylcellulose, vanille, Cab-O-Sil® M5P (colloïdale silica), magnesiumstearaat).
- Nu zwanger zijn of borstvoeding geven, of zwanger zijn geweest of borstvoeding gegeven hebben tijdens het voorgaande fase 3 onderzoek (protocol PTC124-GD-009-CF).
- Huidige deelname aan een ander therapeutisch klinisch-wetenschappelijk onderzoek.
- Een vroegere of huidige medische aandoening (bv. Gelijktijdige ziekte, psychiatrische aandoening, gedragsstoornis, alcoholisme, drugsmisbruik), medische voorgeschiedenis, lichamelijke bevindingen, ECG-bevindingen of

laboratoriumafwijkingen die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon nadelig zouden kunnen beïnvloeden, of waardoor het onwaarschijnlijk is dat de behandeling of follow-up zal worden voltooid, of waardoor de beoordeling van de onderzoeksresultaten kan worden verstoord. Proefpersonen zullen gedurende ongeveer 48 weken (ongeveer 1 jaar) 3 keer per dag onderzoeksmedicatie krijgen (tijdens ontbijt, lunch en avondeten). Onderzoeksbepalingen zullen iedere 8 weken worden uitgevoerd tijdens de ziekenhuisbezoeken. De primaire uitkomstmaat in dit onderzoek is de veiligheid van ataluren op lange termijn bij patiënten met nonsense mutatie CF, die bepaald wordt door ongewenste voorvallen en laboratoriumabnormaliteiten. De belangrijkste secundaire uitkomstmaten zijn onder anderen volume van geforceerde uitademing in 1 seconde (FEV1), de incidentie, snelheid, hevigheid en duur van pulmonaire exacerbaties, kwaliteit van leven met betrekking tot gezondheid v/d ademhaling (HRQL), zoals bepaald door het CFQ-R respiratoire domein, nakoming van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel, gecomputeriseerde tomografie CF score van de longen, nasaal transepitheliaal potentiaalverschil (TEPD) en chloride concentratie in het zweet.

Patiënten worden in de loop van het onderzoek nauwlettend gecontroleerd op bijwerkingen of abnormale laboratoriumwaarden. Zoals in studie PTC124-GD-009-CF- verdienen afwijkende laboratoriumwaarden van de lever speciale aandacht op basis van de klinische ervaring met ataluren in fase 1. Op basis van niet-klinische toxicologie-ervaring met ataluren, zullen bijnier, adrenaal en renaal- en zullen nauwkeurig worden gevolgd. Serumelektrolyten worden eveneens gecontroleerd, omdat veranderingen in deze parameters het gevolg kunnen zijn van nier- of bijnierproblemen. Voor patiënten op een verlaagd dosisniveau bij het begin van deelname aan het onderzoek, kan de frequentie van de veiligheidsbewaking kan worden verhoogd tijdens de dosisverhoging, op basis van het oordeel van de onderzoeker na overleg met de PTC medische monitor. Terwijl specifieke bewaking, diagnostische testen en ondersteunende zorgmaatregelen moeten worden ingesteld op basis van het klinisch oordeel van de onderzoeker, worden onderzoekers aangemoedigd om contact op te nemen met de medische monitor voor ondersteuning en om na te gaan of soortgelijke bijwerkingen worden gezien op andere locaties. Het volledige protocol verstrekt informatie over maatregelen die moeten worden genomen in het geval dat afwijkingen worden geconstateerd in gespecificeerde laboratoriumparameters en verschaft drempels voor het onmiddellijk onderbreken van de onderzoeksmedicatie na bevestiging van een waarde buiten het drempelbereik, of voor de voortzetting van de onderzoeksmedicatie terwijl een mogelijke toxiciteit die in verband kan worden gebracht met het geneesmiddel, wordt geëvalueerd. Voor bijwerkingen of abnormale laboratoriumwaarden moet de onderzoeker beoordelen of de bijwerking of afwijking klinisch significant is, of diagnostische evaluatie gerechtvaardigd is en of mogelijke onderbreking van de onderzoeksmedicatie aangewezen is. Er moet worden verwezen naar Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 3.0 (zie <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>) voor de indeling van de ernst van de bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen.

De PTC Therapeutics medische monitor moet op de hoogte worden gebracht van eventuele bijwerkingen of laboratoriumafwijkingen die leiden tot dosisonderbreking en van bijkomende laboratorium- of andere diagnostische bevindingen en de daaruit voortkomende gegevens van alle ontwikkelingen van de oorspronkelijke afwijking. De PTC Therapeutics medische monitor kan voorstellen de casus opnieuw te evalueren met adviseurs op het gebied van gastro-enterologie, endocrinologie of nefrologie of met andere deskundigen (hetzij op locatie, hetzij aangesteld door PTC Therapeutics).

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de veiligheid van ataluren op lange termijn bij patiënten met nmCF, zoals bepaald door bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden.

Onderzoeksopzet

Alle patiënten die met succes de dubbelblinde, placebogecontroleerde, werkzaamheid- en veiligheidsstudie (Study 009) hebben voltooid, komen in aanmerking voor dit Fase 3 open-label verlengingsonderzoek (PTC124 GD 009e CF, ook wel Studie 009e genoemd). Patiënten nemen driemaal daags (3dd) ataluren in de ochtend, middag en avond in doses van respectievelijk 10, 10 en 20 mg/kg, gedurende 48 weken. Alle patiënten die een verlaagde dosis van het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel (placebo of actieve ataluren) krijgen bij het einde-studie-bezoek van van Studie 009, krijgen aanvankelijk driemaal daags ataluren in doses van 5, 5 en 10 mg/kg in dit verlengingsonderzoek. Indien het 5, 5 en 10 mg/kg dosisniveau goed wordt verdragen door de patiënt, kan de dosis worden verhoogd tot driemaal daags ataluren in doses van 10, 10 en 20 mg/kg. Tijdens de behandelingsperiode worden onderzoeksevaluaties uitgevoerd tijdens bezoeken aan de kliniek in week 8, week 16, week 24, week 32, week 40, week 48 en het bezoek 4 weken na de behandeling (week 52). Vijfjaarlijkse follow-upgegevens vanaf de datum van de laatste dosis met betrekking tot het optreden van nieuwe niet-CF-gerelateerde gezondheidsproblemen (bijv. chronische leverafwijkingen, endocriene aandoeningen, nierfunctiestoornissen, tumoren, enz.) worden eveneens verzameld bij alle patiënten die minimaal 1 dosis kregen toegediend.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventies gerelateerd aan de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoeksgeneesmiddel (in aanvulling op de toediening van het geneesmiddel) zijn: volledig lichamelijk onderzoek; herziene versie Cystic Fibrosis-vragenlijst (CFR-Q); vitale functies; pulsoximetrie; lengte en gewicht; serum β -HCG; urineonderzoek; spirometrie; beoordeling pulmonale symptomen; 12-afleidingen ECG; meting nasale transepitheliale potentiaalverschillen (TEPD); zweettest; spiraal-CT-scan. De CT-scan wordt uitgevoerd in overeenstemming met een onderzoeksspecifieke lage-stralingsprocedure. Verder wordt in de loop van ongeveer 12 maanden 114,0 ml bloed afgenomen, waarbij niet meer dan 24,5 ml

bloed op één dag wordt afgenomen voor biochemie, chemie, PD en andere tests. Door de onderzoeker worden ad hoc interventies of nader onderzoek uitgevoerd naar afwijkingen in fysiologische testen, lichamelijk onderzoek, laboratorium- of ECG-afwijkingen of bijwerkingen die zijn beoordeeld als matig of hoger.

Inschatting van belasting en risico

Niet toepasselijk

Contactpersonen

Publiek

PTC Therapeutics, Inc.

100 Corporate Court, South Plainfield
NJ 07080
US

Wetenschappelijk

PTC Therapeutics, Inc.

100 Corporate Court, South Plainfield
NJ 07080
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Voltooing van de geblindeerde studiebehandeling in de voorgaande fase 3 studie (Protocol PTC124-GD-009-CF).;2. Bewijs van (een) ondertekend(e) en gedateerd(e) formulier(en) voor geïnformeerde toestemming/instemming waarin staat dat de proefpersoon (en/of zijn of haar ouder/wettelijke voogd) is geïnformeerd over alle pertinente aspecten van het onderzoek. NB: Als de studiekandidaat volgens de lokale wetgeving als een kind wordt beschouwd, moet een ouder of wettelijke voogd schriftelijke vóór de aanvang van de screeningprocedures van de studie toestemming geven, en kan het nodig zijn dat de studiekandidaat schriftelijke instemming moet verstrekken. De regels van de verantwoordelijke Institutionele Controlecommissie/Onafhankelijke Ethische Commissie (Institutional Review Board/Independent Ethic Committee - IRB/IEC) i.v.m. de vraag of een of beide ouders toestemming moet/moeten verlenen en de gepaste leeftijden voor het verkrijgen van toestemming en instemming van de proefpersoon moeten worden nageleefd. ;3. Bij proefpersonen die seksueel actief zijn: bereidheid om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of om een barrièremethode of medische anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de toediening van het geneesmiddel en de eerste 60 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.;4. Bereidheid en mogelijkheid om zich te schikken naar de geplande visites, het schema voor toediening van ataluren, de studieprocedures, laboratoriumtesten en studierestricties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gekende overgevoeligheid voor een van de ingrediënten of excipiënten van het studiegeneesmiddel (polydextrose, polyethyleenglycol, poloxameer, mannitol, crospovidone, hydroxyethylcellulose, vanille, colloïdale silica, magnesiumstearaat).;2. Nu zwanger zijn of borstvoeding geven, of zwanger geweest zijn of borstvoeding gegeven hebben tijdens de voorafgaande fase 3 studie (Protocol PTC124-GD-009-CF). ;3. Huidige deelname aan een ander therapeutisch klinisch-wetenschappelijk onderzoek. ;4. Een vroegere of huidige medische aandoening (bv. gelijktijdige ziekte, psychiatrische aandoening, gedragsstoornis, alcoholisme, drugsmisbruik), medische voorgeschiedenis, lichamelijke bevindingen, ECG-bevindingen of laboratoriumafwijkingen die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon nadelig zouden kunnen beïnvloeden, of waardoor het onwaarschijnlijk is dat de behandeling of follow-up zal worden voltooid, of waardoor de beoordeling van de studieresultaten kan worden verstoord.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-08-2010
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2010-019692-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01140451(clinicaltrials.gov)
CCMO	NL32604.041.10