

**Een multicentrisch, internationaal,
fase-3, dubbelblind,
placebogecontroleerd, gerandomiseerd
onderzoek ter evaluatie van de
veiligheid, werkzaamheid en
verdraagbaarheid van een dagelijkse
orale dosis van Tafamidis Meglumine
(PF-06291826)
20 mg of 80 mg in vergelijking met
placebo in proefpersonen die
gediagnosticeerd werden met
transthyretine cardiomyopathie
(TTR-CM).**

Gepubliceerd: 04-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek bestaat erin de werkzaamheid van een orale dosis van 20 mg of 80 mg tafamidis meglumine zachte capsules te beoordelen op basis van dood door welke oorzaak ook en van frequentie van cardiovasculairgerelateerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41905

Bron

Verkorte titel

B3461028-Tafamidis-TTR-CM

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartfalen, transthyretine cardiomyopathie (TTR-CM)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Tafamidis, Transthyretine cardiomyopathie (TTR-CM)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overlijden door welke oorzaak ook (all-cause mortality) en de frequentie van cardiovasculairgerelateerde ziekenhuisopnames.

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering ten opzichte van Baseline op Maand 30 in de afstand die werd gelopen in de 6-Minute Walk Test.
2. Verandering in Maand 30 ten opzichte van baseline op de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary score (KCCQ-OS).
3. Cardiovasculairgerelateerd overlijden
4. Frequentie van cardiovasculairgerelateerde ziekenhuisopnames
5. Dood door welke oorzaak dan ook

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transthyretine amyloïde ziekte is een zeldzame en fatale aandoening die gekarakteriseerd wordt door amyloïde afzettingen die zijn afgeleid van transthyretine (een plasma proteïne) in verscheidene organen en weefsels. Afzettingen van TTR amyloïde worden geassocieerd met 2 aparte klinische presentaties: transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR FAP), wanneer de perifere zenuwen voornamelijk zijn aangedaan en transthyretine amyloïde cardiomyopathie (TTR-CM), wanneer voornamelijk het hart is aangetast. Zowel TTR-FAP als TTR CM zijn geassocieerd met genetische varianten van transthyretine, maar TTR CM kan zich ook voordoen in de afwezigheid van enige genetische mutatie en kan veroorzaakt worden door wild-type TTR amyloïde afzettingen. Op dit moment, met uitzondering van de goedkeuring van tafamidis voor TTR-FAP in de Europese Unie (EU) en Japan, zijn er geen goedgekeurde farmacotherapien voor deze aandoeningen.

TTR-CM treedt op wanneer TTR amyloïde fibrillen het myocardium infiltreren, wat leidt tot afzettingen van extracellulair amyloïde. Afzetting van transthyretin fibrillen vindt plaats tussen de myocardiale cellen en leidt tot een verdikking en verstijving van het myocardiale weefsel. Deze infiltratie van het myocardium resulteert in diastolische dysfunctie die zich uitbreidt tot restrictieve cardiomyopathie, hartfalen en uiteindelijk tot overlijden.

Pfizer ontwikkelt tafamidis, an oraal klein molecuul, voor de behandeling van transthyretine amyloïde aandoeningen. Hiervan is in vitro aangetoond dat het selectief bindt aan TTR in humaan bloed en fibril vorming vertraagt. Het bindt aan de 2 thyroxine bindingsplaatsen met negatieve cooperativiteit, en toont dissociatie constanten van 2 nM [Kd1] en 154 nM [Kd2] (DeVit 2006) en wanneer gebonden, stabiliseert in kinetisch opzicht de TTR tetrameer (Sekijima 2009).

De hypothese is dat stabilisatie van TTR leidt tot vertraging of stopzetting van de ziekteprogressie. Deze hypothese is bevestigd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, 18 maanden durende studie in proefpersonen met TTR FAP, waarbij de proefpersonen die tafamidis ontvingen, betere neurologische uitkomsten hadden vergeleken met proefpersonen die placebo ontvingen. Om de kennis van het natuurlijke verloop van TTR CM te vergroten is een longitudinale, observationele klinische studie van 29 proefpersonen met de V122I genetische variant (11 proefpersonen) of wild type (18 proefpersonen) geassocieerd met TTR CM (Transthyretin Amyloid Cardiac Study; TRACS) uitgevoerd. Een follow-up fase 2 open label interventionele studie (Study Fx1B-201) toonde een TTR stabilisatie bij proefpersonen met V122I en wild-type TTR CM en een acceptabel veiligheidsprofiel na het gedurende 12 maanden een maal daags toedienen van tafamidis 20 mg.

Studie B3461031 werd ontworpen om de effecten van tafamidis op het gecorrigeerde QT (QTc) interval in gezonde vrijwilligers te onderzoeken. Het primaire doel was om de effecten van een supra-therapeutische tafamidis concentratie (~20 *g/mL) op het QTc interval in vergelijking met placebo bij gezonde vrijwilligers te karakteriseren. Een supra-therapeutische, enkele orale dosis van 400 mg liet bij gezonde vrijwilligers geen effect op het QTc interval zien. Een enkele dosering van moxifloxacin (400 mg) liet zien dat de studie een onvoldoende sensitiviteit had om een toename in het QTc interval te detecteren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek bestaat erin de werkzaamheid van een orale dosis van 20 mg of 80 mg tafamidis meglumine zachte capsules te beoordelen op basis van dood door welke oorzaak ook en van frequentie van cardiovasculairgerelateerde ziekenhuisopnames en om tevens de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen in vergelijking met placebo. Tafamidis of placebo zullen eenmaal daags worden toegediend, naast de standaardbehandeling, gedurende 30 maanden aan proefpersonen die gediagnosticeerd werden met variant of wildtype-TTR cardiomyopathie (TTR-CM).

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multicentrisch, driearmig, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase-3 onderzoek met parallelgroepen met een 30-maanden durende dubbelblinde behandelingsfase om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van tafamidis te bepalen op klinische resultaten in proefpersonen met ofwel transthyretine genetische varianten of wildtype-transthyretine die amyloïde cardiomyopathie (TTR-CM) tot gevolg hebben.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1 groep ontvangt 20 mg tafamidis meglumine, 1 groep ontvangt 80 mg tafamidis meglumine en 1 groep ontvangt placebo

Inschatting van belasting en risico

De risico's en bijwerkingen worden beschreven in sectie E9 van dit formulier en in de proefpersonen informatie brochure.

Het is mogelijk dat de conditie van de proefpersonen stabiliseert door deelname aan deze studie. Er is echter geen garantie dat dit ook gebeurt. Informatie die beschikbaar komt door dit onderzoek, zou patiënten in de toekomst kunnen helpen.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
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)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor het onderzoek:

1. Bewijs van een persoonlijk ondertekende en gedateerde toestemmingsverklaring die aangeeft dat de proefpersoon (of een wettelijke vertegenwoordiger) op de hoogte gesteld werd van alle pertinente aspecten van het onderzoek en bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd formulier voor vrijgave van medische informatie betreffende toegang tot medische bestanden en follow-up door het centrum of verzorgers van de

proefpersoon van de vitale status/transplantatiestatus met de proefpersoon tot 30 maanden na de onderzoeksrandomisatie. In sommige gevallen kunnen centra deze twee formulieren in één formulier combineren in overeenstemming met hun standaardpraktijk.

2. Proefpersonen die bereid en in staat zijn om geplande bezoeken, het behandelingsplan, laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures na te leven,

3. Proefpersonen moeten minstens 18 jaar oud zijn en niet ouder dan 90 jaar op het moment van de randomisatie,

4. Medische voorgeschiedenis van hartfalen (HF) met minstens 1 voorafgaande ziekenhuisopname voor HF of klinisch bewijs van HF (zonder ziekenhuisopname) manifest door tekenen of symptomen van volume-overbelasting of verhoogde intracardiale druk (zoals verhoogde jugulair veneuze druk, kortademigheid of tekenen van longstuwning op röntgenfoto's of bij auscultatie, perifeer oedeem) dat behandeling vereist/vereiste met een diureticum voor verbetering,

5. De proefpersoon heeft gedocumenteerde TTR amyloïde cardiomyopathie in overeenstemming met het institutionele zorgniveau, dat als volgt gedefinieerd wordt:

a. Variant TTR-amyloïde cardiomyopathie gedefinieerd door al het volgende:

i. aanwezigheid van een variant TTR-genotype geassocieerd met cardiomyopathie en gepresenteerd met een cardiomyopathie fenotype (bijv. een geschiedenis van hartbeklemming),;1. TTR-genotypering is vereist bij de screening tenzij documentatie (bijv. oorspronkelijk labresultaat of kopie) van een voorgaande bepaling van een TTR-genotype wordt voorgelegd.

2. Proefpersonen met een bevestigde diagnose van mutant (variant genotype) TTR-CM met bijkomende *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) gebaseerd op serum of lichteketenbepalingen in urine, moeten op dezelfde manier getest worden als in het geval van niet-eenduidige immunohistochemie voor proefpersonen met wild-type TTE-CM hieronder.

ii. bewijs van cardiale aantasting met echocardiografie met een eind-diastolische interventriculaire septumwanddikte > 12 mm,

iii. aanwezigheid van amyloïde afzettingen in biopsieweefsel, zoals vetaspiraats, speekselklier, bindweefselschede rond nervus medianus of cardiaal (amyloïd aangetoond per toepasselijke vlek zoals congorode of alcianblauwe vlek).

b. Wild-type TTR-amyloïde cardiomyopathie gedefinieerd door al het volgende:

i. afwezigheid van een variant TTR-genotype,

ii. bewijs van cardiale aantasting met echocardiografie met een eind-diastolische interventriculaire septumwanddikte > 12 mm,

iii. aanwezigheid van amyloïde afzettingen in biopsieweefsel, zoals vetaspiraats, speekselklier, bindweefselschede rond nervus medianus of cardiaal (amyloïd aangetoond per toepasselijke vlek zoals congorode of alciaanblauwe vlek),

iv. TTR-precursorproteïne identificatie door massaspectrometrie.

1. In het geval waar het immunohistochemisch (IHC) resultaat niet-eenduidig is, zoals vlekken die lambda- of kappa-lichteketen suggereren, zijn aanvullende bevestigingstest vereist om de diagnose van TTR-cardiomyopathie te bevestigen. Deze bevestigingstest kan met één van de volgende worden uitgevoerd:

(a) massaspectrometrie (b) immunohistochemie met elektronenmicroscopie of immunoelektronenmicroscopie of immunogoud-elektronenmicroscopie (c) scintigrafie met tracer bv. 99mTC-DPD [*99mTC-3,3-diphosphono-1,2-propaano-dicarboxylic acid*], 99mTC- PYP [Pyrofosfaat] en ook 99mTC-HMDP [hydroxymethyleen difosfonaat].

6. Biopsie, gebruikt om de aanwezigheid van amyloïde te bepalen en het aantonen van TTR-precursorproteïne, moet uitgevoerd worden tijdens de screening of gedocumenteerd als zijnde reeds uitgevoerd.;
7. De proefpersoon moet kunnen lezen in zijn of haar moedertaal en moet de vragenlijsten zelf kunnen invullen zonder hulp,
8. De symptomen voor HF van de proefpersoon zijn optimaal opgevolgd en klinisch stabiel met geen cardiovasculairgerelateerde ziekenhuisopnames binnen 2 weken voorafgaand aan baseline, zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker,
9. Mannelijke en vrouwelijke personen in de vruchtbare leeftijd en met een risico op zwangerschap, moeten toestemmen om twee zeer doeltreffende anticonceptiemethodes te gebruiken tijdens de duur van het onderzoek en dit voor minstens 28 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling. Een proefpersoon is potentieel vruchtbaar als, volgens de mening van de onderzoeker, hij/zij biologisch in staat is om kinderen te krijgen en seksueel actief is,
10. Proefpersonen moeten een screeningbezoek NT-proBNP concentratie > 600 pg/ml hebben (de omrekenfactor van conventionele pg/mL naar SI eenheden is door te delen door 8.45).
11. Proefpersonen moeten > 100 m kunnen afleggen op de 6-minuten staptest bij de screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen met één van het volgende zullen niet deelnemen aan het onderzoek.;

1. Proefpersonen met een echocardiogram-evaluatie bij screening die door de centrale echocardiogramlezer niet geïnterpreteerd kan worden voor het meten van de wanddikte.;
2. Proefpersonen die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID*s) gebruiken die niet toegestaan zijn in dit protocol binnen 30 dagen voorafgaand het bezoek bij baseline.;
3. Proefpersonen met een mBMI lager dan 600.;
4. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik tijdens de afgelopen 5 jaar die volgens de mening van de onderzoeker het naleven van de onderzoeksprocedures bij opvolgbezoeken zou hinderen.;
5. Proefpersonen die tafamidis innemen of eerder hebben ingenomen.;
6. Proefpersonen die behandeld moeten worden met calciumantagonisten (bv. verapamil diltiazem) of digitalis.;
7. Proefpersonen met primaire (lichteketen-) amyloïdose.;
8. Proefpersonen die een lever- of harttransplantatie ondergingen in het verleden, of implantatie van een cardiaal mechanisch hulp apparaat.;
9. Proefpersoon heeft of wordt ervan verdacht om hepatitis B, C, HIV of een positieve serologie voor hepatitis B (HBsAg), hepatitis C (anti-HCV), of HIV, te hebben.;
10. Proefpersonen met nierfalen die dialyse nodig hebben en/of met een geraamde glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) van <25ml/min/1,73 m².;
11. Proefpersonen met urineretentie die autosondering vereist.;
12. Proefpersonen die personeelsleden zijn van het onderzoekscentrum rechtstreeks betrokken bij het uitvoeren van het onderzoek en hun familieleden, personeelsleden van het centrum die anderszins onder de supervisie van de onderzoeker vallen, of proefpersonen die werknemers van Pfizer zijn rechtstreeks betrokken bij het uitvoeren van het onderzoek, ;
13. Proefpersonen met symptomen wijzend op New York Heart Association Classification IV bij de screening of bij het bezoek bij baseline.;
14. Proefpersonen met leverfunctietestafwijkingen (alaninetransaminase

en/of aspartaattransaminase) groter dan 2-maal de hoogste referentiewaarde en beschouwd als te wijten aan een verminderde leverfunctie of een actieve leverziekte;;15. Proefpersonen die deelnamen aan onderzoeken in verband met experimentele geneesmiddel(en) (Fases 1 - 4) in de 30 dagen voor het huidig onderzoek begint en/of tijdens de onderzoeksdeelname. Voor diflunisal, tauroursodeoxycholaat en doxycycline, bedraagt deze tijdsperiode ook 30 dagen voorafgaand aan het bezoek bij en/of elk moment tijdens de onderzoeksdeelname;;16. Proefpersonen met een andere acute of chronische, medische of psychiatrische aandoening of met afwijkende laboratoriumresultaten die het risico geassocieerd aan onderzoeksdeelname of toediening van het experimenteel geneesmiddel kan doen toenemen of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten beïnvloedt en die, volgens de mening van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt zouden maken voor deelname aan dit onderzoek;;17. Proefpersonen die zwangere vrouwen zijn; vrouwen die borstvoeding geven; mannelijke proefpersonen met partners die momenteel zwanger zijn, mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn en onwillig of niet in staat zijn om twee (2) zeer doeltreffende anticonceptiemethodes te gebruiken zoals in dit protocol is beschreven gedurende de duur van het onderzoek en voor minstens 28 dagen na de laatste dosis van het experimenteel geneesmiddel;;18. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van aanhoudende ventriculaire tachycardie of voortijdig afgebroken ventriculaire fibrillatie of met een voorgeschiedenis van disfunctie van atrioventriculaire (AV) nodus of sinoatriale (SA) nodus waarvoor een pacemaker aangewezen is maar niet geplaatst zal worden;;19. Proefpersonen met hartinsufficiëntie die volgens de mening van de onderzoeker aan de basis ligt van coronaire hartziekte (bijv. eerder opgetreden myocardinfarct met gedocumenteerde geschiedenis van cardiale enzymen en wijzigingen op ECG), of niet-gecorrigeerde hartklepaandoening en niet primair als gevolg van transthyretine amyloïde cardiomyopathie.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-05-2015
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Vyndaqel
Generieke naam: Tafamidis meglumine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2012-002465-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01994889
CCMO	NL49864.028.14