

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2 onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en vroege tekenen van werkzaamheid van driemaal daags oraal toegediend BAY63-2521 bij volwassen patiënten met deltaF508 homozygote cystische fibrose.

Gepubliceerd: 09-07-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van dit onderzoek is in een eerste klinische onderzoek de hierboven vermelde hypothese dat BAY63-2521 op zijn minst de deltaF508-CFTR-functie gedeeltelijk kan corrigeren, te testen. Daarom zijn we van plan om patiënten met cystische fibrose...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42435

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar vroege tek. van werkzaamh. met riociguat bij CF pat.

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

mucoviscidose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer HealthCare AG

Overige ondersteuning: Bayer HealthCare AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cystische fibrose, homozygote deltaF508

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van orale toediening van BAY63-2521 versus placebo bij patiënten met homozygote deltaF508 cystische fibrose.
- Vroege tekenen van werkzaamheid evalueren van BAY63-2521 versus placebo bij patiënten met homozygote deltaF508 cystische fibrose, zoals waargenomen aan de hand van de verandering van het chloridegehalte in zweet ten opzichte van de aanvangswaarde.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen

- Vroege tekenen van werkzaamheid evalueren van BAY63-2521 versus placebo bij patiënten met homozygote deltaF508 cystische fibrose, zoals waargenomen aan de hand van de verandering van neuspotentiaalmeting (Nasal Potential Difference, NPD), Lung Clearance Index (LCI) en geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (Forced Expiratory Volume, FEV1) ten opzichte van de aanvangswaarde.

- De farmacokinetiek (FK) evalueren van BAY63-2521 en zijn belangrijkste metaboliet M1 (BAY60 4552) bij patiënten met homozygote delta*F508 cystische fibrose.

Een bijkomende doelstelling is het evalueren van meer biomarkers als onderzoek naar het geneesmiddel (d.w.z. effect en/of veiligheid die gerelateerd is/zijn aan het werkingsmechanisme) en/of het pathologische mechanisme van de ziekte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose, ook mucoviscidose of taaislijmziekte genoemd, is een van de meest voorkomende genetische stoornissen. Cystische fibrose is een autosomale recessieve erfelijke ziekte. De ziekte treft 1 op de 2.500 tot 3.000 pasgeborenen, met een wereldwijde prevalentie van ongeveer 60.000 tot 70.000 patiënten. Patiënten met cystische fibrose hebben een aanzienlijk verminderde levenskwaliteit; ze moeten een hoge morbiditeit en mortaliteit het hoofd bieden, met een algemene overlevingsleeftijd van slechts 40 jaar. Cystische fibrose wordt veroorzaakt door diverse mutaties van een enkel gen, het Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)-gen, dat codeert voor een chloride-ionkanaal. Er zijn diverse mutaties van het CFTR-gen getypeerd, hoewel ongeveer 80-90% van de patiënten met cystische fibrose de deltaF508-mutatie draagt, een deletie van fenylalanine (F) in positie 508 van het CFTR-kanaal. De deletie van residu 508 in delta F508-CFTR verhindert dat het rijpe eiwit correct wordt verwerkt en gevouwen. Dit verkeerd gevouwen CFTR wordt afgebroken en kan niet, of kan niet volledig, het endoplasmatische reticulum verlaten en zich naar het plasmamembraan verplaatsen. Het kleinere aantal kanalen (en bijhorende afgenomen activiteit van het ionkanaal) leidt tenslotte tot een aanzienlijke vermindering van de vloeibare laag van het oppervlak van de luchtwegen. Onder deze omstandigheden raakt het slijm gedehydrateerd, wordt het viskeus en kan het door de cilia niet meer worden geklaard. Een afname van de mucociliaire klaring leidt tot een chronische ontsteking en infectie van de longen, en tot een progressieve afname van de longfunctie. Daarom kan correctie en versterking van de CFTR-kanaalfunctie, het eigenlijke defect, een mogelijke ziektemodificerende behandeling worden bij cystische fibrose met een significante impact.

Op dit moment zijn slechts twee ziektemodificerende therapieën beschikbaar. Ivacaftor (VX-770, Kalydeco), een potentiator van het CFTR-kanaal, is goedgekeurd voor patiënten met de G551D-mutatie, die ongeveer 4% van de totale

patiëntenpopulatie omvat, en voor een paar andere zeldzame ('gating')-mutaties. In juli 2015 is Ivacaftor + Lumacaftor (Orkambi), een therapie die een CFTR-kanaal potentiator combineert met een CFTR kanaal corrector (Lumacaftor), goedgekeurd door de US FDA voor patiënten die homozygoot zijn voor de delta F508-CFTR-mutatie. Voor de overgrote meerderheid is geen ziektemodificerende therapie beschikbaar.

Riociguat is in de Verenigde Staten en Canada onder de handelsnaam Adempas goedgekeurd voor chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) en pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Preklinische gegevens duiden erop dat BAY63-2521 (riociguat) mogelijk de ziekte kan aanpassen door de deltaF508-CFTR-functie te corrigeren. De omvang van de effecten die met sGC-stimulatoren bij preklinische modellen zijn waargenomen, kan zich vertalen in een significant klinisch voordeel bij patiënten met cystische fibrose. BAY63-2521 (riociguat) is al getest bij gezonde vrijwilligers en patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Uit klinische resultaten is gebleken dat riociguat bijvoorbeeld de 6 minuten-wandelafstand en inspanningscapaciteit kon verbeteren bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Een positieve evaluatie van risico's tegen voordelen is vastgesteld bij deze twee indicaties.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is in een eerste klinische onderzoek de hierboven vermelde hypothese dat BAY63-2521 op zijn minst de deltaF508-CFTR-functie gedeeltelijk kan corrigeren, te testen. Daarom zijn we van plan om patiënten met cystische fibrose te rekruteren die homozygoot zijn voor de *F508-CFTR-mutatie. Parameters waarvan men denkt dat ze een weerspiegeling zijn van de CFTR-functie (chloridetest in zweet en NPD) en verschillende aspecten van de longfunctie (Lung Clearance Index [LCI] en FEV1), zullen worden gebruikt als aflezings voor farmacodynamische effecten (tekenen van werkzaamheid, plaatsvervangende werkzaamheidsmarker). Aangezien dit een eerste onderzoek is naar de *vroegte tekenen van werkzaamheid* heeft het onderzoek een onderscheidend vermogen voor alleen het primaire eindpunt van *verandering in chloridegehalte in zweet ten opzichte van de aanvangswaarde*.

Een bijkomend doel is het evalueren van de farmacokinetische (FK) eigenschappen van BAY63-2521 bij deze patiënten, zodat onderzoek naar het verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamica (FK/FD) mogelijk is en de aangewezen dosisbepalende onderzoeken in latere stadia van de klinische ontwikkeling kunnen plaatsvinden.

Behandelingsdoses in dit onderzoek zijn gekozen op basis van de ervaring in vroegere onderzoeken naar de hierboven vermelde indicaties PAH en CTEPH.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch, internationaal fase 2-onderzoek met opeenvolgende groepen dat bedoeld is als onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, vroege tekenen van werkzaamheid en FK van BAY63-2521 bij volwassen patiënten met cystische fibrose

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit deel 1 en 2. In het eerste deel worden patiënten gerandomiseerd met een 1-tot-2-randomisatie naar ofwel de placebogroep of één behandelingsgroep (= cohort met lagere dosis). Binnen de placebogroep wordt alleen placebo gegeven. Binnen de groep met actieve behandeling starten patiënten met 0,5 mg BAY63-2521 gedurende 14 dagen. De dosis wordt verhoogd tot 1 mg BAY63 2521 gedurende nog eens 14 dagen, als dit veilig en verdraagbaar wordt beschouwd op basis van de beschikbare gegevens voor een bepaalde patiënt. Wanneer alle patiënten van deel 1 de behandelingsperiode hebben voltooid, beslist een onafhankelijke commissie voor controle van de veiligheidsgegevens (Data Safety Monitoring Board, DSMB) > op basis van veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens > of het tweede deel van het onderzoek kan worden gestart. In het tweede deel worden patiënten van een tweede cohort gerandomiseerd met een 1-tot-2-randomisatie naar ofwel de placebogroep of één behandelingsgroep (= cohort met hogere dosis). Binnen de placebogroep wordt alleen placebo gegeven. Binnen de groep met actieve behandeling starten patiënten met 1 mg BAY63-2521 gedurende 14 dagen. De dosis wordt verhoogd tot 2 mg BAY63 2521 gedurende nog eens 14 dagen, als dit veilig en verdraagbaar wordt beschouwd op basis van de beschikbare gegevens voor een bepaalde patiënt. Om veiligheidsredenen vinden de eerste twee innames van de onderzoeksmedicatie voor alle patiënten plaats in het onderzoekscentrum. Na de tweede inname mag de patiënt het onderzoekscentrum verlaten na een opvolgingsperiode van vier uur voor de veiligheid. Dezelfde voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing op bezoek 6; tijdens dat bezoek is een dosisverhoging gepland.

Inschatting van belasting en risico

De studie houdt 7 bezoeken aan het onderzoekscentrum in en 2 telefoongesprekken en de patienten zullen maximaal 9 weken in de studie blijven. De 2 bezoeken waarop de studiemedicatie wordt gegeven voor de eerste keer (bezoek 3) of aangepast (bezoek 6) houden in dat de patient in het onderzoekscentrum moet blijven gedurende ten minste 12,5 uur. Voor de andere bezoeken zal de patient gedurende 3-4 uur blijven. Tijdens de bezoeken zullen volgende metingen gebeuren: NPD (optioneel), LCI, FEV1, bloeddruk, polsslag en bloedmonsters (niet meer dan 300 ml, ongeveer 21 eetlepels over hele studie), pulsoximetrie en zweetest. Patienten zullen ook gevraagd worden om een cystische fibrose vragenlijst in te vullen over hun levenskwaliteit en om hun inname van studiemedicatie te documenteren in een dagboek.

Een overzicht van alle onderzoeksbezoeken en alle betreffende onderzoeksprocedures staan in het protocol in tabel 14-1, 14-2, 14-3 en 14-4.

Een beschrijving van alle onderzoeksprocedures staat in hoofdstuk 7 van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Bayer HealthCare AG

niet van toepassing niet van toepassing
Leverkusen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer HealthCare AG

niet van toepassing niet van toepassing
Leverkusen 51368
DE

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. De ondertekende geïnformeerde toestemming is beschikbaar voordat onderzoeksspecifieke tests of procedures plaatsvinden.
2. De patiënt moet minstens 18 jaar oud zijn op het moment van de rekrutering (d.w.z. bij

ondertekening van de geïnformeerde toestemming).

3. De patiënt is gediagnosticeerd met cystische fibrose volgens standaardcriteria (d.w.z. ofwel verhoogd chloridegehalte in zweet meer dan 60 mmol/l en/of genetische tests).

4. De patiënt is homozygoot voor de deltaF508-mutatie.

5. De patiënt heeft een mild-tot-matig stadium van de longaandoening, zoals vastgesteld met FEV1 (FEV1 tussen 40 en 100% voorspeld).

6. De longaandoening van de patiënt is stabiel (geen actuele of recente pulmonale exacerbatie en geen verandering in actuele behandeling) in de laatste 4 weken vóór de screening.

7. De patiënt is in staat en bereid de onderzoeksprocedures voor het gehele onderzoek te begrijpen en na te leven.

8. De patiënt is een niet-roker. Een patiënt met een voorgeschiedenis van roken kan worden gerekruteerd, als hij/zij de laatste 3 maanden niet meer heeft gerookt. Als een patiënt tijdens zijn/haar deelname aan het onderzoek begint met roken, moet hij/zij uit het onderzoek worden teruggetrokken en als een uitvaller worden beschouwd.

9. Body Mass Index (BMI): ≥ 16 en ≤ 32 kg/m² (berekend door het gewicht van de patiënt te delen door het kwadraat van zijn/haar lengte [kg/m²]).

10. Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten ermee akkoord gaan doeltreffende anticonceptie te gebruiken wanneer ze seksueel actief zijn. *Doeltreffende anticonceptie* wordt gedefinieerd als één uiterst doeltreffende anticonceptievorm (spiraaltje [Intrauterine Devices, IUD], anticonceptie-implantaten of sterilisatie door het onderbinden van de eileiders) of een combinatie van methodes (hormonale methode plus een barrièremethode). Indien vasectomie van de partner wordt gekozen als anticonceptiemethode of indien bij de partner azoöspermie is gedocumenteerd, moet tegelijkertijd een hormonale methode of barrièremethode worden gebruikt. Doeltreffende anticonceptie is vereist vanaf de ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier tot 4 weken na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met cystische fibrose met een andere achtergrond dan homozygote deltaF508-mutatie.

2. Patiënten die worden behandeld met ivacaftor.

3. Actieve status van hemoptoë of pulmonale hemorrhagie, met inbegrip van die voorvallen die met bronchiale arteriële embolisatie worden behandeld. Ook een voorgeschiedenis van matige hemoptoë in de 3 maanden vóór rekrutering.

4. Een voorgeschiedenis van pneumothorax, bronchiale arteriële embolisatie of massieve hemoptoë. Massieve hemoptoë wordt gedefinieerd als een acute bloeding > 240 ml in een periode van 24 uur of recidiverende bloeding > 100 ml/d over een periode van meerdere dagen.

5. Hetzij een actuele positieve sputumkweek voor Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa en/of Mycobacterium abscessus hetzij een positieve sputumkweek ervan in het afgelopen jaar.

6. Actieve allergische bronchopulmonale aspergillose.

7. Actuele pulmonale exacerbatie.
8. Bekende voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan.
9. Bekende voorgeschiedenis van een vorm van pulmonale arteriële hypertensie.
11. Bekende of vermoedelijke maligne tumoren of een voorgeschiedenis van maligne tumoren.
12. Onstabiele leveraandoening, zoals blijkt uit:
 - a. bilirubine > 2 maal normale bovengrens (Upper Limit Normal, ULN) en/of levertransaminasen > 5 maal ULN;
 - b. tekenen van ernstige leverinsufficiëntie (bv. verstoorde albuminesynthese met een albumine < 32 g/l, hepatische encefalopathie > graad 1a).
13. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) mogen niet in het onderzoek worden opgenomen.
14. Recent bewijs (binnen de 12 maanden vóór de rekrutering) van distaal darmobstructiesyndroom.
15. Patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min of die dialyse ondergaan, mogen niet in het onderzoek worden opgenomen.
16. Bekende voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening, tenzij die stabiel is en de therapie in de voorafgaande 3 maanden niet is veranderd.
17. Bekende voorgeschiedenis van klinisch relevante arteriële hypotensie of klinische relevante orthostatische reacties (bv. zoals blijkt uit syncopes, duizeligheid).
18. Veneuze/arteriële trombo-embolische aandoeningen (met name diepe veneuze trombose, longembolie, beroerte, myocardinfarct).
19. Bekende actuele schildklierstoornissen die een behandeling vereisen (patiënten met een euthyreotisch struma die geen behandeling nodig hebben, kunnen wel deelnemen).
20. Bekende overgevoeligheid voor de onderzoeksmedicatie (actieve stoffen of hulpstoffen van de preparaten).
21. Gedocumenteerde ernstige of klinisch significante allergische reacties, waaronder anafylaxie of netelroos.
22. Lactose-intolerantie waardoor een streng lactosevrij dieet noodzakelijk is en men zich moet beperken tot lactosevrije orale geneesmiddelen (erfelijke galactose-intolerantie, galactose-glucosemalabsorptie, lactasedeficiëntie).
23. Recente voorgeschiedenis (d.w.z. in de laatste 12 maanden vóór de screening) van ernstige hypoglykemische voorvallen bij patiënten met ernstige diabetes als gevolg van cystische fibrose.
24. Een medische stoornis, aandoening of voorgeschiedenis daarvan waardoor de patiënt volgens de onderzoeker niet aan dit onderzoek kan deelnemen of dit onderzoek niet kan voltooien.
25. Roken (ex-rokers die minstens 3 maanden vóór het screeningbezoek zijn gestopt met roken mogen in het onderzoek worden opgenomen).
26. Vermoeden van drugs- of alcoholmisbruik of recente (d.w.z. binnen de 2 jaar) voorgeschiedenis van drugs-, geneesmiddelen- of alcoholmisbruik.
27. Donatie van bloed of plasmaferese na of binnen de 4 weken vóór ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier.
28. Gelijktijdig gebruik van de volgende medicatie: nitraten of stikstofmonoxidedonoren (zoals amylnitriet) in gelijk welke vorm, PDE 5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil), krachtige CYP- en p-gp/BCRP-remmers via meerdere routes, zoals azoolantimycotica (bv. ketoconazol, itraconazol) of hiv-proteaseremmers (bv. ritonavir).

29. Klinisch relevante ecg-bevindingen in het ecg van de screening.
30. Systolische bloeddruk onder 95 of boven 160 mmHg (in rugligging na ten minste 10 minuten) bij de screening.
31. Diastolische bloeddruk onder 50 of boven 100 mmHg (in rugligging na ten minste 10 minuten) bij de screening.
32. Een hartslag lager dan 45 of hoger dan 100 slagen per minuut (in rugligging na ten minste 10 minuten) bij de screening.
33. Klinisch relevante bevindingen in het lichamelijk onderzoek, die volgens de onderzoeker verhinderen dat de patiënt op veilige wijze aan het onderzoek kan deelnemen.
34. Positieve zwangerschapstest in urine.
35. Positieve cotininetest in combinatie met roker zijn op dat moment. Indien een positieve cotininetest uitsluitend verwijst naar orale/nasale consumptie van nicotine en roken op dat moment uitgesloten is, mag de patiënt in het onderzoek worden opgenomen.
36. Positieve uitslag voor het oppervlakteantigeen van het hepatitis B-virus (HBsAg), antilichamen tegen het hepatitis C-virus (HCV), antilichamen tegen anti- of humaan immunodeficiëntievirus (hiv 1+2).
37. Klinisch relevante afwijkingen van de gescreende laboratoriumparameters van referentiebereiken buiten de verwachte veranderingen voor patiënten met cystische fibrose, met name een hemoglobinewaarde lager dan 110 g/l of een creatinineklaring gebaseerd op de Cockcroft-Gault-formule < 15 ml/min.
38. Vrouwen die zwanger zijn (d.w.z. een positieve zwangerschapstest of andere tekenen van zwangerschap) of borstvoeding geven.
39. De patiënt is in hechtenis genomen op bevel van een instantie of een rechtbank.
40. Exclusieperiodes van andere onderzoeken of gelijktijdige deelname aan andere klinische onderzoeken / deelname aan een ander klinisch onderzoek in de voorafgaande 6 weken (d.w.z. laatste behandeling van een vorig onderzoek tot eerste behandeling van het nieuwe onderzoek).
41. Eerdere toewijzing aan een behandeling (bv. randomisatie) tijdens dit onderzoek (eerder gerandomiseerde patiënten opnieuw in het onderzoek laten opnemen, kan leiden tot vooringenomenheid).
42. Nauwe verwantschap met het onderzoekscentrum (bv. een nauw familielid) of personen die in het onderzoekscentrum werken.
43. De patiënt is een werknemer van Bayer HealthCare, Bayer Pharma AG of Theorem CR (de dienstdoende contractuele onderzoeksorganisatie).
44. Criteria die volgens de onderzoeker deelname uitsluiten vanwege wetenschappelijke redenen, therapietrouw of veiligheidsredenen voor de patiënt.

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:	24-03-2016
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adempas
Generieke naam:	Riociguat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2013-004595-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02170025
CCMO	NL53573.078.15