

Een fase 3 vervolgonderzoek naar Ataluren (PTC124) bij patienten met cystic fibrosis met een nonsense mutatie

Gepubliceerd: 25-11-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstelling: Het evalueren van de veiligheid op de lange termijn van 10, 10, 20 mg/kg ataluren bij patiënten met cystic fibrosis met een nonsense mutatie (nmCF), die eerder hebben deelgenomen aan het centrale onderzoek PTC124-GD-021-CF,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42824

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PTC124-GD-021e-CF

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

mucoviscidose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PTC Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ataluren, Cystic fibrose, PTC 124

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsprofiel gekenmerkt door type, frequentie, ernst, timing en relatie met ataluren van bijwerkingen of afwijkende laboratoriumuitslagen.

Secundaire uitkomstmaten

- * Veranderingen in FEV1, FVC en FEF25-75 zoals vastgesteld met spirometrie
- * Frequentie, incidentie en duur van pulmonale exacerbaties (gewijzigde Fuchs-criteria)
- * Incidenties, frequenties en duur van interventies (bv. het gebruik van antibiotica en ziekenhuisopname) en verstoringen van het dagelijks leven (bv. school- of arbeidsverzuim) die het gevolg zijn van longsymptomen
- * Veranderingen in CFQ-R domeinen
- * Veranderingen in lichaamsgewicht en BMI
- * Nieuwe longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa*
- * Pre-dosis ataluren plasmaconcentraties voorafgaand aan ochtendtoediening van ataluren bij elk klinisch bezoek zoals vastgesteld door een gevalideerde bioanalysemethode
- * Verandering ten opzichte van baseline in andere veiligheidsparameters (bv. lichaamsfuncties)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystic fibrosis (CF) is een invaliderende en levensbedreigende genetische stoornis die voortkomt uit mutaties in het gen dat de cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) codeert, een chloridekanaal op het apicale oppervlak van epitheelcellen dat chloride-efflux bevordert. CFTR-disfunctie leidt tot dehydratatie van het slijm van epitheelcellen en viskeuze afscheidingen, die vaak chronische neutrofiele ontsteking, verstopping van de luchtwegen en persisterende longinfecties veroorzaken. Er kan verstopping van de pancreaskanalen, de galwegen en de ductus deferens optreden. Patiënten ontwikkelen gewoonlijk progressieve obstructie van de luchtwegen, hoest, dyspneu en episodische infectieuze pulmonale exacerbaties. Ze kunnen pancreasinsufficiëntie, verlies van lichaamsgewicht en chronische hepatobiliaire ontsteking hebben en bij mannen kan onvruchtbaarheid optreden. Ademhalingsstilstand is de meestvoorkomende doodsoorzaak. Beschikbare medische therapieën voor de behandeling van longsymptomen zijn aztreonam lysine, colistine, tobramycine (TOBI®), dornase alfa (Pulmozyme®) en hypertone zoutoplossing; en orale azithromycine en ibuprofen. Kalydeco, een recentelijk goedgekeurde potentiator voor de G551D klasse III-mutatie pakt de onderliggende oorzaak niet aan bij patiënten met CF als gevolg van een nonsense mutatie (nmCF) (Amerikaanse Food and Drug Administration, 2013), een van de ernstigste vormen van CF.

Bij ~10% van de patiënten met CF is het veroorzakende defect in het CFTR-gen een nonsense mutatie die de productie van de CFTR-proteïne afknot door een prematuur stopcodon in het CFTR messenger ribonucleïnezuur (mRNA) te introduceren. PTC Therapeutics, Inc., een biofarmaceutisch bedrijf dat gevestigd is in South Plainfield, NJ, Verenigde Staten, heeft ataluren (PTC124®) ontdekt en ontwikkeld als een nieuw, oraal biologisch beschikbaar klein-moleculair geneesmiddel dat ribosomale aflezing van mRNA met een prematuur stopcodon bevordert. Door dit werkingsmechanisme heeft ataluren het vermogen om het genetische defect te overwinnen bij patiënten bij wie CF veroorzaakt wordt door een nonsense mutatie. Farmacologisch proof-of-concept is aangetoond in diermodellen en fase 2 klinische onderzoeken. Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek (Study 009) onder patiënten *6 jaar met nmCF, gerandomiseerd voor het krijgen van ataluren 10 mg/kg in de ochtend, 10 mg/kg in de middag en 20 mg/kg in de avond; of een placebo gedurende 48 weken, liet positieve trends zien ten gunste van ataluren versus placebo voor zowel het primaire eindpunt, relatieve verandering in % voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) in week 48, als het secundaire eindpunt, de pulmonale exacerbatiefrequentie over 48 weken. Een subgroepeffect in FEV1 en pulmonale exacerbatiefrequentie dat grotere verschillen liet zien ten gunste van ataluren werd geobserveerd bij patiënten die geen chronische geïnhaleerde antibiotica kregen, wat bepaald werd door chronische geïnhaleerde tobramycine.

Ditzelfde onderzoek liet zien dat ataluren goed werd verdragen; veiligheidsprofielen waren over het algemeen vergelijkbaar voor ataluren en placebo, behalve gevallen van reversibele verhoogde creatinineniveaus van graad 3-4, die in verband gebracht werden met de combinatie van potentieel nefrotoxische antibiotica met ataluren. Deze bemoedigende gegevens leidden tot de uitvoering van een bevestigend fase 3, internationaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid (Study PTC124-GD-021-CF). Dit lopende fase 3-onderzoek omvat een behandelingsperiode van 48 weken en een geschatte wervingsperiode van 14 maanden op 93 onderzoekslocaties wereldwijd. De eerste patiënt in het onderzoek PTC124-021-CF startte met de behandeling met het geneesmiddel op 15 augustus 2014

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling:

Het evalueren van de veiligheid op de lange termijn van 10, 10, 20 mg/kg ataluren bij patiënten met cystic fibrosis met een nonsense mutatie (nmCF), die eerder hebben deelgenomen aan het centrale onderzoek PTC124-GD-021-CF, zoals vastgesteld door bijwerkingen en afwijkende laboratoriumuitslagen.

De secundaire doelstellingen:

- * Het evalueren van het langetermijneffect van ataluren op de longfunctie
- * Het evalueren van het langetermijneffect van ataluren op pulmonale exacerbatie
- * Het evalueren van het langetermijneffect van ataluren op medische interventies
- * Het evalueren van het langetermijneffect van ataluren op HRQL
- * Het evalueren van het langetermijneffect termijn van ataluren op het algemene welzijn
- * Het beoordelen van plasmablootstelling van ataluren op de lange termijn

Onderzoeksopzet

Ongeveer 200 patiënten voor dit fase 3-vervolgonderzoek worden uitsluitend geworven onder de patiënten die het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel in het fase 3-onderzoek (PTC124-GD-021-CF) hebben voltooid.

Alle deelnemers die voldoen aan de criteria komen in aanmerking voor het krijgen van open-label ataluren in dezelfde dosis van 10, 10, 20 mg/kg.

Screening en baselineprocedures zijn zodanig gestructureerd dat een onderbreking in de behandeling tussen het dubbelblinde onderzoek (PTC124-GD-021-CF) en dit vervolgonderzoek wordt vermeden. Indien mogelijk moet de screening/baseline (bezoek 1) voor dit vervolgonderzoek op dezelfde dag plaatsvinden als het afsluitende bezoek voor het dubbelblinde onderzoek (PTC124-GD-021-CF). Tijdens de behandelingsperiode zullen onderzoeksbeoordelingen worden uitgevoerd tijdens klinische bezoeken in week 12 en daarna elke 12 weken tot het einde van het onderzoek.

Geplande tussentijdse veiligheidsanalyses zullen worden uitgevoerd door een

onafhankelijke commissie voor het monitoren van gegevens (DMC). De eerste veiligheidsbeoordeling zal plaatsvinden wanneer ~100 patiënten ≥ 36 weken behandeling hebben afgerond. De tweede veiligheidsbeoordeling zal plaatsvinden wanneer ~100 patiënten ≥ 72 weken behandeling hebben afgerond.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten die meedoen aan dit onderzoek zullen ataluren gebruiken, ongeacht of ze in het vorige onderzoek het actieve of inactieve onderzoeksgeneesmiddel hebben ontvangen (onderzoek 021). Ataluren wordt genomen in de vorm van een poeder met vanillesmaak dat met water, melk (afgeroomd, 1% vet, 2% vet, volle melk, chocolademelk, sojamelk of lactosevrije melk) of met halfvaste voeding (yoghurt, pudding of appelmoes) wordt vermengd om te drinken of te eten. U zult dit mengsel 3 keer per dag innemen - één dosis 's ochtends, één dosis rond het middaguur en één dosis 's avonds - in een geneesmiddelhoeveelheid die past bij uw lichaamsgewicht.

Inschatting van belasting en risico

9x CFQ-R vragenlijst
10x Lichaamsfuncties (inclusief lengte en gewicht)
4x Lichamelijk onderzoek
10x Bloedonderzoek (ongeveer 6 ml)
10x Urineonderzoek
3x Nierechografie
4x ECG
10x Spirometrie

In eerdere onderzoeken naar CF met ataluren kregen kinderen en volwassen patiënten de volgende bijwerkingen:

Vaak (tussen 10% en 20% van de patiënten): buikpijn, diarree, misselijkheid, overgeven, winderigheid, rugpijn, hoofdpijn, toename van creatinine in uw bloed, pijn bij het plassen, nierstenen, nierfalen (uw nieren werken niet meer op de juiste manier), jeuk

Soms (bij 5% tot 10% van de patiënten): maag van streek, zwakte, overgevoeligheid voor ataluren, afwijkingen in de uitslagen van bepaalde bloedonderzoeken (zoals creatinine en ureum), afwijkingen in de uitslagen van bepaalde urineonderzoeken (hemoglobine), gewichtsverlies, pijn in de gewrichten, abnormale kleur van de urine, zwelling van de nier, pijn veroorzaakt door nierstenen, verergering van longklachten, hoesten met slijm, moeite met praten, uitslag.

Contactpersonen

Publiek

PTC Therapeutics, Inc.

Corporate Court 100
South Plainfield, NJ 07080
US

Wetenschappelijk

PTC Therapeutics, Inc.

Corporate Court 100
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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Voltooing van onderzoeksbehandeling (placebo of actief) in het eerdere fase 3 dubbelblinde onderzoeksprotocol (Protocol PTC124-GD-021-CF).
2. Bewijs van ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemmingsverklaring(en) die aangeven dat de patiënt (en zijn of haar ouder/wettelijke voogd) op de hoogte gebracht zijn

van alle relevante aspecten van het onderzoek.

Opmerking: als de onderzoekskandidaat als minderjarig wordt beschouwd volgens de plaatselijke wetgeving, dan moet een ouder of wettelijke voogd schriftelijke toestemming geven voordat de screeningsprocedures van het onderzoek gestart worden, en moet de onderzoekskandidaat mogelijk schriftelijke toestemming geven. Hierbij moeten de regels van de verantwoordelijke institutionele beoordelingscommissie (IRB) of medisch-ethische toetsingscommissie (METC)

met betrekking tot de vraag of één of beide ouders toestemming moeten geven, en de betreffende leeftijd voor het verkrijgen van toestemming van de patiënten worden gevolgd.

3. Bij patiënten die seksueel actief zijn, bereidheid om zich te onthouden van seksuele gemeenschap of bereidheid om een barrière- of medische anticonceptiemethode te gebruiken tijdens behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel en de 4-weekse follow-upperiode.

4. Bereidheid en het vermogen om zich te houden aan geplande bezoeken, het toedieningsplan van ataluren, onderzoeksprocedures, laboratoriumtests en onderzoeksbeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen of hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel (Litesse® UltraTM [geraffineerde polydextrose], polyethyleenglycol 3350, Lutrol® micro F127 [poloxameer 407], mannitol 25C, crospovidon XL10, hydroxyethylcellulose, vanille, Cab-O-Sil® M5P [colloïdaal silica], magnesiumstearaat).
2. Lopende deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek.
3. Eerdere of actuele medische conditie (bv. gelijktijdige ziekte, psychiatrische aandoening, gedragsstoornis, alcoholisme, drugsgebruik), medische voorgeschiedenis, fysieke bevindingen, ECG-bevindingen of afwijkende laboratoriumuitslagen die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt negatief zouden kunnen beïnvloeden, die het onwaarschijnlijk maken dat de loop van de behandeling of follow-up voltooid wordt of die de beoordeling van onderzoeksresultaten zouden kunnen aantasten.

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: 31-05-2016
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PTC 124
Generieke naam: Ataluren

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2014-005355-83-NL
CCMO	NL54608.091.15