

EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IIb-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID EN VERDRAAGBAARHEID VAN SILDENAFIL TOEGEVOEGD AAN PIRFENIDON BIJ PATIËNTEN MET GEVORDERDE IDIOPATHISCHE PULMONALE FIBROSE EN MIDDELHOGE OF HOGE KANS OP PULMONALE HYPERTENSIE GROEP 3

Gepubliceerd: 13-10-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Deze studie zal de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid van sildenafil of placebo toegevoegd pirfenidone behandeling onderzoeken bij patiënten met gevorderde idiopathische longfibrose (IPF) en intermediaire of hoge kans op groep 3 pulmonale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Pleura-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43371

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MA29957 / Esbriet IPF PH

Aandoening

- Pleura-aandoeningen

Synoniemen aandoening

IPF PH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IDIOPATHISCHE PULMONALE FIBROSE, PIRFENIDONE, PULMONALE HYPERTENSIE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling werkzaamheid in deze studie is het effect van het toevoegen van sildenafil in vergelijking met placebo aan de pirfenidone behandeling bij patiënten met gevorderde en IPF intermediaire of hoge kans van groep 3 PH te evalueren. Het primaire eindpunt zal worden geëvalueerd op basis van een vergelijking van het aandeel van de patiënten die progressie van de ziekte meer dan 52 weken behandeling periode, zoals blijkt uit het bereiken van het volgende gecombineerde eindpunt:

* Relevante daling van de 6-minuten loopafstand (6MWD) van ten minste 15% van de uitgangswaarde (zoals hieronder gedefinieerd *), ademhalings-gerelateerde non-electieve ziekenhuisopname, of alle andere oorzaken van sterfte

* Relevante daling 6MWD van de uitgangswaarde wordt gedefinieerd als:

* Elke daling van > 25% van de uitgangswaarde of
2 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IIb-ONDE ...
24-05-2025

* Een daling tussen 15-25% van de uitgangswaarde, samen met ten minste één van de volgende:

o verergering van oxyhemoglobine (SpO₂) desaturatie tijdens de 6-minuten wandeltest (6MWT) in vergelijking met de uitgangssituatie

o verslechtering van de maximale omvang Borg tijdens de 6MWT in vergelijking met de uitgangssituatie

o Toegenomen O₂ afhankelijkheid tijdens de 6MWT in vergelijking met de uitgangssituatie

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire werkzaamheid doel in deze studie is om de effectiviteit van het toevoegen van sildenafil in vergelijking met placebo pirfenidone behandeling op basis van de volgende eindpunten te evalueren:

* progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd in 6MWD van $\geq 15\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde, zoals hierboven omschreven, ademhalings-gerelateerde non-electieve hospitalisatie of overlijden door welke oorzaak

* Deel van de patiënten met een daling van de 6MWD van $\geq 15\%$ van de uitgangswaarde zoals hierboven gedefinieerd

* Time to-respiratoire gerelateerde non-electieve ziekenhuisopname

* Tijd om te overlijden door welke oorzaak

* Longtransplantatie

* Tijd om alle oorzaken van niet-electieve ziekenhuisopname

* Time to-respiratoire gerelateerde sterfte

* Verandering van de uitgangswaarde in transthoracale echocardiografie (ECHO)

3 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IIb-ONDE ...

24-05-2025

parameters

- * Verandering van de uitgangswaarde van de longfunctie testen (PFT's)
- * Verandering van de uitgangswaarde in oxyhemoglobine (SpO₂) in rust en tijdens de 6-minuten wandeltest (6MWT)
- * World Health Organization (WHO) functionele klasse
- * Dyspnoe (gemeten door de Universiteit van Californië in San Diego Kortademigheid Questionnaire - UCSD SOBQ)
- * gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (KvL) (beoordeeld door de Saint George's Respiratory Questionnaire [SGRQ])
- * N-terminale pro-brain natriuretisch peptide (NT-proBNP) niveau

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IPF patiënten hebben **een sombere prognose, met een progressief beloop als gevolg van respiratoire insufficiëntie (Hallstrand et al. 2005). Pulmonale hypertensie is een belangrijke reden van de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met gevorderde IPF met een negatief effect op de overleving (Nadrous et al. 2005, Lettieri et al. 2006). Deze studie is ontworpen voor de behandeling van patiënten met gevorderde IPF, met aanwijzingen voor PH, die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door IPF.

Hoewel geneesmiddelen voor de behandeling van PH ofwel niet effectief voor behandeling van IPF (bosentan, ambrisentan, macicentan) zijn of waarschijnlijk niet in staat zijn de parenchymale veranderingen in het fibrotische proces te behandelen, hebben anti-fibrotische middelen waarschijnlijk geen noemenswaardige invloed hebben op de perfusie aspecten van interstitiële longziekten (ILD). Daarom lijkt een combinatiebehandeling veelbelovend. (Wuyts et al. 2014).

In deze studie zal pirfenidone (Esbriet®) toediening worden gecombineerd met sildenafil. Sildenafil induceert vaatverwijding bij voorkeur in goed geventileerde long gebieden en kan een dergelijke vaatverwijding verbetering van de ventilatie-perfusie geven en dus gasuitwisseling bij patiënten met IPF (Ghofrani et al. 2002). De combinatie van pirfenidon en sildenafil vertegenwoordigt een veelbelovende benadering van patiënten met gevorderde IPF

en secundaire PH.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid van sildenafil of placebo toegevoegd pirfenidone behandeling onderzoeken bij patiënten met gevorderde idiopathische longfibrose (IPF) en intermediaire of hoge kans op groep 3 pulmonale hypertensie (PH) die op een stabiele dosis staan van pirfenidon met aangetoonde tolerantie.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase IIb, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicenter, internationale studie naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie behandeling met sildenafil en pirfenidone bij patiënten met gevorderde IPF en intermediaire of hoge kans van groep 3 PH die op pirfenidone in een dosis bereik van 1602-2403 mg / dag met aangetoonde tolerantie krijgen. Ten behoeve van deze studie moeten patiënten:

- * geavanceerde IPF hebben, zoals gedefinieerd door een meetbare pulmonale verstrooiende capaciteit (koolmonoxide diffusiecapaciteit [DLCO]) $\leq 40\%$ van de voorspelde waarde bij Screening;

EN

- * intermediaire en hoge waarschijnlijkheid van groep 3 PH, zoals gedefinieerd door:

- o gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP) ≥ 20 mmHg samen met pulmonale arteriële wiggedruk (PAWP) ≤ 15 mmHg bij een eerdere rechter hartkatheterisatie (RHC) van aanvaardbare kwaliteit

OF

- o in de afwezigheid van een eerdere RHC, patiënten met op ECHO intermediaire of hoge kans van groep 3 PH, zoals gedefinieerd door de 2015 European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS) (Peak tricuspidalisklep regurgitatie snelheid [TRV] $\geq 2,9$ m / s), komen in aanmerking komen voor het onderzoek, in de veronderstelling dat zij voldoen aan alle andere criteria [Galie et al. 2015]

Onderzoeksproduct en/of interventie

De test producten voor deze studie zijn pirfenidone en sildenafil. Pirfenidone (5-methyl-1-fenyl-2-(1H)-pyridon) wordt oraal drie keer per dag (TID) bij de maaltijd, toegediend in een range van 1602-2403 mg / dag. Elke pirfenidone capsule bevat 267 mg pirfenidon. Pirfenidon (Esbriet®) zal worden geleverd door de sponsor als witte, harde gelatinecapsules bedrukt met "267 mg" in bruine inkt. Sildenafil 20 mg worden toegediend oraal TID, ongeveer 4-6 uur apart. Sildenafil zal worden geleverd door de sponsor als witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten. Sildenafil tabletten ingekapseld door een compounding apotheek qua uiterlijk en grootte bijpassende placebo. Comparator Placebo wordt toegediend oraal TID, ongeveer 4-6

uur ertussen. Placebo zal door de Sponsor worden geleverd als een capsule met hetzelfde uiterlijk en grootte als de ingekapselde sildenafil.

Inschatting van belasting en risico

BIJWERKINGEN WAARVAN BEKEND IS DAT ZE SAMENHANGEN MET PIRFENIDON

Zeer vaak (definitie: treedt op bij meer dan 10 op de 100 patiënten)

- anorexia (gewichtsverlies)
- hoofdpijn
- duizeligheid
- dyspepsie (maagklachten)
- misselijkheid
- diarree
- lichtovergevoeligheid (zonnebrand)
- huiduitslag
- vermoeidheid

Vaak (definitie: treedt op bij 1 tot 10 op de 100 patiënten)

- gewichtsafname
- verminderde eetlust
- dysgeusie (abnormale smaak)
- opvliegers
- abdominale distentie (opgezetten buik)
- abdominaal ongemak (maagklachten)
- buikpijn
- insomnie (slapeloosheid)
- somnolentie (slaperigheid)
- obstipatie (verstopping)
- gastro-oesofageale refluxziekte
- overgeven
- verhoogde concentratie ALT (leverenzymen)
- verhoogde concentratie AST (leverenzymen)
- verhoogde concentratie GGT (leverenzymen)
- pruritus (jeuk)
- artralgie (gewrichtspijn)
- asthenie (zwakte)

Soms (definitie: treedt op bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- angio-oedeem (zwellen van de keel of mond)

Zelden, maar ernstig (definitie: treedt op bij minder dan 1 op de 1000 patiënten)

- agranulocytose (laag aantal witte bloedcellen)
- verhoogde totale bilirubineconcentratie in serum (bloed) in combinatie met een verhoogde concentratie ALT en AST (leverenzymen)

Voor meer risico's en bijwerkingen zie het informatie en toestemmingsformulier

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a
Woerden 3440 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a
Woerden 3440 GR
NL

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)

- Leeftijd 40-80 jaar (inclusief) bij Screening
- Diagnose van IPF gedurende ten minste 3 maanden voor screening
- Bevestiging van de IPF diagnose door de onderzoeker, in overeenstemming met de 2011 internationale richtlijnen consensus tijdens Screening

7 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IIb-ONDE ...

24-05-2025

- Geavanceerde IPF zoals gedefinieerd door een meetbare koolmonoxide diffusiecapaciteit / pulmonale diffusiecapaciteit [DLCO] <40% van de voorspelde waarde bij Screening en intermediaire of hoge kans van graad 3 PH (zoals gedefinieerd in het protocol)
- Vóór de aanvang van Screening, pirfenidone behandeling gedurende ten minste 12 weken, en op een dosis in het traject van 1602-2403 mg / dag gedurende ten minste 4 weken vóór de eerste screeningsbezoek.
- WHO functionele klasse II of III bij Screening
- 6MWD 100 tot 450 meter bij Screening
- Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: akkoord met abtinent blijven of gebruik maken van een niet-hormonale anticonceptiemethode met een fout percentage van <1% per jaar gedurende de behandeling en gedurende ten minste 58 dagen na de laatste dosis van de studie behandeling
- Voor mannen die niet chirurgisch steriel zijn: akkoord met abtinent blijven of gebruiken van contraceptieve maatregelen, en akkoord zijn met af te zien van het doneren van sperma gedurende ten minste 118 dagen na de laatste dosis van de studie medicatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van elke van de volgende typen PH : Groep 1 pulmonale arteriële hypertensie (PAH) ; Groep 2 (hartziekte links) ; Groep 3 (gevolg zijn van anders dan interstitiële longziekte, groep 4 (chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie) , groep 5 (andere aandoeningen);- Geschiedenis van klinisch significante hartaandoening naar het oordeel van de onderzoeker;- Geschiedenis van coëxistente en klinisch significante (naar het oordeel van de onderzoeker) COPD , bronchiëctasieën , astma , onvoldoende behandelde slaap - verstoorde ademhaling , of een klinisch significante longaandoening of aandoeningen anders dan IPF of PH secundair aan IPF;- Hypotensie , autonome dysfunctie , of omstandigheden waarin vaatverwijding een onveilige daling van de bloeddruk kan veroorzaken (BP);- Geschiedenis van het gebruik van drugs en giftige stoffen waarvan bekend is dat het PAH veroorzaakt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-02-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Esbriet
Generieke naam:	Pirfenidon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Sildenafil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
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	EUCTR2015-005131-40-NL
CCMO	NL59044.056.16