

Een verkennende multicenter, open-label, single arm studie van de veiligheid en verdraagbaarheid van pirfenidone (Esbriet®) in combinatie met nintedanib (Ofev®) in patiënten met idiopathische pulmonaire fibrose

Gepubliceerd: 19-01-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire veiligheidsdoel:* Deel van patiënten die 24 weken met de combinatie behandeling van pirfenidone met een dosis van 1602*2403 mg/d en nintedanib met een dosis van 200-300 mg/d afmaken. Secundaire veiligheidsdoel:* Deel van patiënten die voor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43469

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MA29895/ Esbriet combo studie

Aandoening

- Pleura-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Idiopathische pulmonale fibrose, longfibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: combinatie therapie, Idiopathische pulmonale fibrose, Veiligheid, Verdraagszaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit analyse:

De effectiviteitsmaatstaven van deze studie zullen alleen geanalyseerd worden

op een onderzoekende manier. Deze zijn als volgt:

- * Verandering van % FCV vanaf de baseline

- * Verandering in voorspeld DLco

Geobserveerde en veranderde waarde voor de procent voorspelde FCV en de procent voorspelde DLco zal worden samengevat. Drie samenvattingen van FVC en DLco veranderde waarde zullen worden verstrekt:

- * De historische waarde dichtstbijzijnde bij 6 maanden (b.v. 168 dagen) voor de start van de screening vs de baseline

- * De baseline waarde vs de data verkregen tijdens de combinatie behandeling tot en met week 12

- * De baseline waarde vs de data verkregen tijdens de combinatie behandeling tot en met week 24

Veiligheid analyse:

De veiligheidsmaatstaven zijn als volgt:

- * Aantal patiënten die 24 weken met de combinatie therapie hebben volbracht.
- * Frequentie van TEAEs en Treatment-Emergent Serious Adverse Events (TESAEs)
- * Gastro-intestinale bijwerkingen
- * Bevindingen bij het lichamelijk onderzoek, inclusief vitale functie metingen, lichaamsgewicht (kg) en body mass index (BMI)
- * Klinische laboratorium testen
- * ECGs
- * Voortijdig stoppen van de studie behandeling, inclusief de reden.
- * Overlijden en oorzaken van overlijden.

Secundaire uitkomstmaten

Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten:

De PRO doelen voor deze studie zijn als volgt:

- * KBILD op baseline en week 24. De totale score en afzonderlijke items zijn eindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Idiopatische pulmonale fibrose (IPF) is een verwoestende weesziekte met een onbekende etiologie. Deze is gekenmerkt door een progressieve afname van het long volume, verslechterende kortademigheid, en afnemende inspanningscapaciteit en erkent door the American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), en Latin American Thoracic Association (LATA) als een onderscheidende vorm van chronische fibroserende interstitiële pneumonie. IPF komt voornamelijk voor in oudere volwassenen, is beperkt tot de longen en is gedefinieerd door een radiologisch en histopatologisch patroon van gebruikelijke interstitiële pneumonie; het is meest voorkomende gebruikelijke interstitiële pneumonie.

IPF begint meestal sluipend, met exertionele kortademigheid en een niet

producerende hoest; het klinische beloop is onvoorspelbaar en varieert van langzaam en progressieve respiratoire achteruitgang tot abrupte en versnelde verslechtering. IPF is onomkeerbaar en uiteindelijk fataal, met progressieve handicap en morbiditeit als gevolg van respiratoire insufficiëntie. De diagnose van IPF draagt een sombere prognose, met een geschatte mediane overleving na diagnose van enkel 2,5 tot 5 jaar.

Hoewel de pathogenese van IPF onvolledig begrepen blijft, is de huidige visie dat een serie van micro beschadigingen aan het alveolaire epitheel resulteert in een afgifte van profibrotische mediators, wat fibroblast en myofibroblast proliferatie veroorzaakt, organiserend in fibroblastische foci, en overmatige afzetting en accumulatie van collageen.

Doel van het onderzoek

Primaire veiligheidsdoel:

- * Deel van patiënten die 24 weken met de combinatie behandeling van pirfenidone met een dosis van 1602*2403 mg/d en nintedanib met een dosis van 200-300 mg/d afmaken.

Secundaire veiligheidsdoel:

- * Deel van patiënten die voor de 24 weken visite stoppen met de pirfenidone, nintedanib of beide studie medicaties door een adverse event.
- * Totaal aantal patiënt dagen met combinatie behandeling van pirfenidone met een dosis van 1602*2403 mg/d en nintedanib met een dosis van 200-300 mg/d.
- * Totaal aantal dagen van start van de combinatie behandeling tot het stoppen met pirfenidone, nintedanib of beide studie medicaties.
- * Frequentie en timing van adverse events (AE) en serious adverse events (SAE*s)

Voor verdere doelen zie protocol sectie 2.2 en 2.3

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrum, internationaal, open-label, single-arm veiligheid en verdraagbaarheid studie met een pirfenidone/nintedanib combinatie therapie in patiënten met IPF die op een stabiele dosis pirfenidone staan waarvan de tolerantie is aangetoond. In deze studie wordt een stabiele dosis gedefinieerd als 1602-2403 mg/d (801 mg BID or TID. Tot ongeveer 60 ziekenhuizen in de VS, Europa en Canada zullen naar verwachting tot ongeveer 80 patiënten insluiten.

Zie verder protocol sectie 3.1

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen naast hun standaardbehandeling met pirfenidone voor 24 weken een behandeling krijgen met nintedanib. Patiënten worden aan het begin en aan het einde van

het onderzoek gevraagd een vragenlijst in te vullen. Gedurende het gehele onderzoek dient de patiënt een dagboek bij te houden met bijwerkingen, gebruikte medicatie en de tijden en dosering van de inname van de studie medicatie..

Inschatting van belasting en risico

Aangezien beide geneesmiddelen maag-darmbijwerkingen hebben, wordt verwacht dat de volgende bijwerkingen vaker zullen optreden: misselijkheid, diarree, overgeven en resulterend gewichtsverlies.

Deze verwachte bijwerkingen kunnen echter variëren van licht tot zeer ernstig en kunnen variëren van persoon tot persoon. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, zal nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen.

Voor verdere bijwerkingen zie sectie 9 en bijlage II van de patienten informatie.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 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)

* Man of vrouw van 40 jaar tot 80 jaar oud ;* Bij de start van de screening, op pirfenidone voor tenminste 16 weken en op een stabiele dosis voor tenminste 28 dagen (in deze studie wordt een stabiele dosis gedefinieerd als 1602-2403 mg/d). De dosis moet verwacht worden binnen deze range te blijven gedurende de studie. ;* Gedocumenteerde diagnose van IPF, per onderzoeker per gebruik van de criteria van de 2011 American Thoracic Society / European Respiratory Society / Japanese Respiratory Society / Latin American Thoracic Association guidelines;* Long functie resultaten tijdens de screening, procent voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC)* 50% en de procent voorspelde koolstof monoxide diffusiecapaciteit (DLco) * 30%;* Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: overeenstemming om geheel te onthouden of om twee adequate methode van anticonceptie te gebruiken, inclusief één methode met een risico op zwangerschap <1% per jaar, gedurende de behandel periode en tenminste 3 maanden na de laatste follow-up visite;* Voor mannen: overeenstemming om geheel te onthouden of gebruik van anticonceptie methode en overeenstemming om geen sperma te doneren gedurende de behandel periode en voor tenminste 3 maanden na de laatste follow-up visite

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Elke klinisch aangetoonde actieve infectie welke volgens het oordeel van de onderzoeker het studieverloop en de metingen van de pulmonaire functie kan belemmeren of invloed heeft op het verloop van de IPF
- * In de 28 dagen voor de start van de screening, een nieuwe of bestaande matige of ernstige aandoening die door de onderzoeker gezien wordt als gerelateerd aan pirfenidone, of een onderbreking van de pirfenidone behandeling van > 7 dagen voor welke reden dan ook.
- * Elke gezondheidsstaat welke aannemelijk resulteert in overlijden binnen 12 maanden na de start van de screening
- * Verwachte long transplantatie binnen 12 maanden na de start van de screening
- * Bekende overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of voor één van de hulpstoffen in pirfenidone of nintedanib.
- * Milde (Child Pugh A), matige (Child Pugh B) of ernstige (Child Pugh C) leverinsufficiëntie. ;*
- Ernstige lever afwijkingen, inclusief eindstadium leverziekte.
- * Ernstige nier afwijkingen, inclusief eindstadium nierziekte welke dialyse vereist
- * Geschiedenis van of risico op perforatie van het maagdarmkanaal

- * Geschiedenis van onstabiele of verslechterde cardiale of pulmonaire ziekte in de 6 maanden voorafgaand aan de start van de screening.
- * Electrocardiogram (ECG) met een heart-rate*corrected QT interval * 500 milliseconds (ms) tijdens de screening of een familiale of persoonlijke geschiedenis van lange QT syndroom.
- * Risico op bloedingen: genetische aanleg voor bloeden, een bloedingsevent in de 12 maanden voor de start van de screening, of abnormale lab waarde voor de stollingsparameters. Patiënten die fibrinolyse, volledige dosis therapeutische antistolling, hoge dosering antitrombocyten therapie of een andere therapie welke het risico op bloeden substantieel verhogen nodig hebben zijn uitgesloten voor de studie.
- * Gebruik van sterke CYP1A2 remmers, remmers van P-glycoproteïne of CYP3A4 of hun remmers in de 28 dagen voorafgaand aan de start van de screening.
- * Geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in de 2 jaar voor de start van de screening.
- * Gebruik van ieder tabaksproduct in de 12 weken voor de start van de screening of onwil om deze niet te gebruiken tot aan de finale follow-up visite

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-06-2016
Aantal proefpersonen:	8
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
Merksnaam:	Ofev
Generieke naam:	nintedanib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2016
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	EUCTR2015-003280-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02598193
CCMO	NL56115.078.15