

Een fase 3 onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van ataluren (PTC 124®) bij patiënten met cystische fibrose met een nonsense mutatie

Gepubliceerd: 06-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Beoordelen van het vermogen van ataluren om in vergelijking met de placebo de longfunctie te verbeteren. Beoordelen van het effect van ataluren op: 1. Pulmonale symptomen 2. Algemeen welzijn 3. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44153

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PTC124-GD-021-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, Cystische fibrose, PTC 124

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Absolute procentuele verandering - Voorspelde FEV1 tijdens week 48, gedefinieerd als het gemiddelde tussen de verandering tijdens week 40 en die tijdens week 48 (m.b.v. spirometrie).

Secundaire uitkomstmaten

1. Aantal pulmonale exacerbaties (uitgebreide Fuchs criteria)
2. Verandering t.o.v. baseline in Body Mass Index (BMI)
3. Respiratoire HRQL gemeten met de CFQ-R-vragenlijst (Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised), respiratoir domein

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn geen goedgekeurde systemische behandelingen die zich richten op de onderliggende oorzaak van CF die wordt veroorzaakt door andere mutaties, zoals premature stopcodons. Daarom zijn nieuwe middelen nodig die de fundamentele genetische afwijking kunnen overwinnen door de productie en werking van CFTR te herstellen. Voor meer informatie zie background in protocol (sectie 2).

Doel van het onderzoek

Beoordelen van het vermogen van ataluren om in vergelijking met de placebo de longfunctie te verbeteren.

Beoordelen van het effect van ataluren op:

1. Pulmonale symptomen
2. Algemeen welzijn
3. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life,

Onderzoeksopzet

Er is voorzien dat er voor het onderzoek ongeveer 208 proefpersonen (waarvan ongeveer 184 volledig evalueerbaar) van ≥ 6 jaar oud, met nonsense-mutatiegemedieerde CF en een FEV1 $\leq 40\%$ en $\leq 90\%$ van de voorspelde waarde ingeschreven zullen worden. Stratificatie van de proefpersonen zal gebaseerd zijn op leeftijd, gebruik van inhalatie-antibiotica, en FEV1 bij baseline. De proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd worden naar ofwel behandeling met orale ataluren 3 keer per dag (t.i.d.): respectievelijk ≤ 10 ochtends, ≤ 10 middags en ≤ 10 avonds in een dosis van respectievelijk 10, 10, en 20 mg/kg), ofwel placebo. Op basis van de resultaten van een eerder onderzoek, komen patiënten die langdurig worden behandeld met inhalatie-aminoglycosiden (inclusief TOBI) niet in aanmerking voor deelname [Rowe 2012]. Bij de screening zal middels spirometrie worden vastgesteld of de patiënt op het vlak van longfunctie in aanmerking komt voor inclusie. Tijdens de screeningperiode van ongeveer 4 weken zal de FEV1-stabiliteit van de patiënten geëvalueerd worden. Aan het eind van deze periode moeten de patiënten een relatieve verandering in %-voorspelde FEV1 vertonen van minder dan 15% ten opzichte van de waarde bij het screeningbezoek. Ongeveer om de 8 weken zullen er beoordelingen plaatsvinden, afhankelijk van de uitkomstmaat. Bij voltooiing van de geblindeerde behandeling zullen alle therapietrouwe deelnemers in aanmerking komen voor een open-labelbehandeling met ataluren in een afzonderlijke uitbreidingsstudie, volgens hetzelfde dosisschema van 10, 10 en 20 mg/kg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosering van het onderzoeksgeneesmiddel zal gebaseerd worden op milligram geneesmiddel per kilogram lichaamsgewicht van de proefpersoon ten tijde van de randomisatie, en zal berekend worden zodat bij de dosering 1 of 2 van de 3 mogelijke zakjes met een dosis (125 of 250 of 1000 mg actief geneesmiddel of placebo) gebruikt kunnen worden.

Inschatting van belasting en risico

In eerdere onderzoeken naar ataluren bij volwassenen en kinderen met CF waren de veel voorkomende symptomen:

- * bij ten minste 20% van de proefpersonen: pulmonale exacerbaties, hoesten;
- * tussen 10% en 20% van de proefpersonen: virusinfectie in bovenste luchtwegen, hoofdpijn, koorts (pyrexie), buikpijn, sinusitis, braken, diarree;
- * bij 5% tot 10% van de proefpersonen: loopneus (rinitis), productieve hoest, bloed ophoesten (haemoptysis), misselijkheid, pijn in het bovenste deel van de buik, vermoeidheid, neusverkoudheid (nasofaryngitis), abnormaal

gewichtsverlies, rugpijn, obstipatie, geruis bij de ademhaling (rhonchi).

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. Bewijs van ondertekende en gedateerde documenten voor geïnformeerde

4 - Een fase 3 onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van ataluren (PTC 124®) ... 24-05-2025

- toestemming/instemming die aangeven dat de proefpersoon (en/of diens ouder/wettelijke voogd) ingelicht werd over alle pertinente aspecten van het onderzoek.
2. Leeftijd **6 jaar.
 3. Lichaamsgewicht **16 kg.
 4. Chloorconcentratie bij zweetest > 60 mEq/L.
 5. Vastgestelde aanwezigheid van een nonsense-mutatie in ten minste 1 allel van het CFTR-gen, vastgesteld door genotypering uitgevoerd in een laboratorium dat gecertificeerd is door het College of American Pathologists (CAP), de Clinical Laboratory Improvement Act/Amendment (CLIA) of een daarmee gelijkgestelde instelling.
 6. Verificatie dat er een bloedstaal werd afgenomen voor sequentiebepaling van het CFTR-gen.
 7. In staat zijn om een geldige, reproduceerbare spirometrie te doen met de voor het onderzoek gespecificeerde spirometer, waarbij een FEV1 blijkt van * 40% en * 90% van de voorspelde FEV1 volgens leeftijd, geslacht en lengte [Wang 1993, Hankinson 1999].
 8. Bij bezoek 2 een geldige %-voorspelde FEV1 vertonen die binnen de 15% ligt van de bij de screening %-voorspelde FEV1.
 9. Zuurstofsaturatie in rust (gemeten met pulsoximetrie) van * 92% bij kamerlucht.
 10. Bevestigde laboratoriumwaarden bij de screening die binnen de in tabel 1 hieronder gespecificeerde grenswaarden van het centraal laboratorium liggen.
 11. Proefpersonen die seksueel actief zijn, dienen bereid te zijn zich te onthouden van seksuele gemeenschap of een barrièremethode of andere medische anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de onderzoeksbehandeling en de follow-upperiode van 60 dagen.
 12. Bereidheid en mogelijkheid om zich te houden aan de geplande bezoeken, het medicatieschema, de onderzoeksprocedures, de laboratoriumonderzoeken en de restricties van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende overgevoeligheid voor een van de ingrediënten of excipiënten van het onderzoeksgeneesmiddel (polydextrose, polyethyleenglycol 3350, poloxameer 407, mannitol 25C, crospovidon XL10, hydroxyethylcellulose, vanille, colloïdaal siliciumdioxide of magnesiumstearaat).
2. Eerdere deelname aan het fase 3-onderzoek met ataluren (PTC124-GD-009-CF). Een verandering (start, verandering van type geneesmiddel, dosisaanpassing, wijziging medicatieschema, onderbreking, stopzetting of opnieuw beginnen) van een chronische behandeling/profylactische kuur voor CF of voor CF-gerelateerde aandoeningen binnen 4 weken voorafgaand aan de screening of elke andere verandering in acute therapie tussen screening en randomisatie.
4. Langdurig gebruik van inhalatie systemische tobramycine 4 weken voorafgaand aan de screening.
5. Blootstelling aan een ander experimenteel geneesmiddel in de 4 weken voorafgaand aan de screening.
6. Lopende deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek.
7. Bewijs van pulmonale exacerbatie of acute infectie van de bovenste of onderste

- luchtwegen (waaronder virale ziekten) in de 3 weken voorafgaand aan de screening, of tussen screening en randomisatie.
8. Behandeling met intraveneuze antibiotica in de 3 weken voorafgaand aan de screening.
 9. Lopende behandeling met immunosuppressiva (behalve corticosteroïden).
 10. Lopende behandeling met warfarine, fenytoïne of tolbutamide.
 11. Voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan of een hematologische transplantatie.
 12. Ernstige complicaties van longziekte (waaronder massale hemoptoë, pneumothorax of pleurale effusie) binnen 8 weken voorafgaand aan de screening.
 13. Bekende portale hypertensie.
 14. Positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen, hepatitis C-antilichaamtest of hiv-test.
 15. Zwangerschap of borstvoeding geven.
 16. Huidige roker of met een voorgeschiedenis van roken van * 10 pakjesjaren (aantal pakken/dag * het aantal gerookte jaren).
 17. Eerdere of actuele medische aandoening (bv. gelijktijdige ziekte, alcoholisme, drugsmisbruik, psychiatrische aandoening), medische voorgeschiedenis, fysieke bevindingen, ecg-bevindingen of laboratoriumafwijkingen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon negatief zou kunnen beïnvloeden, het onwaarschijnlijk maken dat de behandelingskuur of follow-up voltooid kan worden, of de beoordeling van de onderzoeksresultaten kan verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-06-2015
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PTC124
Generieke naam: Ataluren

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2016
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	EUCTR2013-004581-34-NL
CCMO	NL49005.091.14