

Beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van meerdere orale doses van de combinatie van GLPG2451 en GLPG2222 met of zonder GLPG2737 bij volwassen deelnemers met cystic fibrosis

Gepubliceerd: 13-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN Deel 1 & 2* Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van GLPG2451 en GLPG2222, met en zonder GLPG2737 bij volwassen deelnemers met CF* Karakteriseren van de PK van GLPG2451 en GLPG2222, met en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46421

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Falcon

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

erfelijke ziekte, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galapagos NV
Overige ondersteuning: Galapagos NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystic Fibrosis, GLPG2737, Veiligheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1 & 2

- * Veiligheid en verdraagbaarheid, beoordeeld aan de hand van het aantal deelnemers bij wie zich bijwerkingen voordoen (AE, adverse event)
- * Vaststellen van farmacokinetische parameters (waaronder C_{max}, AUC₀₋₂₄ op dag 14 en 28 (alleen voor deel 1) en C_{dal} gedurende 28 dagen) van GLPG2737, zijn actieve metaboliet G1125498 (M4), GLPG2451, zijn actieve metaboliet G1171564 (M31) en GLPG2222

Alleen deel 2

- * Verandering in de chlorideconcentratie in zweet op dag 28 ten opzichte van de nulmeting
- * Veranderingen in de FEV₁ op dag 28 ten opzichte van de nulmeting, als percentage van de voorspelde waarde

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten voor alleen deel 1

- * Verandering in de chlorideconcentratie in zweet op dag 28 ten opzichte van de

nulmeting

* Veranderingen in de FEV1 op dag 28 ten opzichte van de nulmeting, als percentage van de voorspelde waarde

Overige secundaire eindpunten

* Verandering in de chlorideconcentratie in zweet op dag 15 ten opzichte van de nulmeting

* Veranderingen in de FEV1 op dag 15 ten opzichte van de nulmeting, als percentage van de voorspelde waarde

* Verandering in score op het respiratoire domein van de CFQ-R op dag 28 ten opzichte van de nulmeting (voorafgaand aan de dosis op dag 1)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaat een grote on vervulde medische behoefte onder patiënten met CF, waaronder zowel patiënten die homozygoot als heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie (met een mutatie op het tweede allel die niet reageert op potentiators). Voor deze laatste patiëntenpopulatie zijn er op dit moment geen behandelingsopties met CFTR-modulators beschikbaar. Voor patiënten die homozygoot zijn voor F508del is Orkambi goedgekeurd voor de behandeling van CF-patiënten van 12 jaar en ouder. In belangrijke onderzoeken ging behandeling met Orkambi gepaard met een bescheiden verbetering van de longfunctie en leidde het ook tot een afname van het aantal exacerbaties waarvoor ziekenhuisopname of antibioticabehandeling nodig was. In klinisch onderzoek GLPG2737-CL-105 is het gebruik van Orkambi niet toegestaan vanaf 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel tot 28 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Bij het overwegen van het besluit om een CF-patiënt die homozygoot is voor F508del al dan niet op te nemen in dit onderzoek, dient door de onderzoeker bij de afweging rekening te worden gehouden met de mogelijke baat die de patiënt zou kunnen hebben van behandeling met Orkambi. Deze beoordeling dient per geval te worden gemaakt. Tevens is bij dit onderzoek het gebruik van Orkambi toegestaan nadat 28 dagen van het vervolgtraject zijn verstreken. Na deze vervolgperiode zijn alle bestanddelen zo goed als geëlimineerd, met uitzondering van M31. Op basis van in vitro-resultaten wordt

de kans op klinisch relevante interactie van M31 met Orkambi (of andere gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen) laag geacht en zal dergelijke interactie daarom naar verwachting niet van invloed zijn op de farmacokinetiek (PK) en/of effectiviteit van Orkambi.

Uit resultaten van in vitro transepitheliale 'Clamp Circuit'-assays (TECC-assays) met primaire humane bronchiale epitheelcellen (HBE-cellen) afkomstig van patiënten met de hierboven genoemde CFTR-mutaties, komt naar voren dat er een kans is op substantiële functionele verbetering van de activiteit van CFTR bij combinatie van drie verbindingen die fungeren als modulator van CFTR (zie onderzoekersbrochures (IB's)). Daarom zal naar verwachting een drievoudige combinatietherapie bestaande uit een potentiator en twee complementaire correctormoleculen klinisch relevant voordeel opleveren voor patiënten met CF.

GLPG2451 is een potentiator van CFTR, GLPG2222 is een corrector van CFTR, en GLPG2737 is een tweede corrector van CFTR (met een ander en complementair werkingsmechanisme voor GLPG2222). Daarbij moet worden opgemerkt dat de farmacologische activiteit van deze drie bestanddelen op het CFTR-eiwit wordt aangevuld door de activiteit van twee belangrijke actieve metabolieten, namelijk metaboliet G1171564 (M31) van GLPG2451 en metaboliet G1125498 (M4) van GLPG2737 (zie IB's voor nadere bijzonderheden).

De belangrijkste doelstellingen van dit klinisch fase Ib-onderzoek zijn veiligheid, verdraagbaarheid, PK en farmacodynamiek (PD) van herhaalde doses van de combinatie van GLPG2451 (een potentiator van CFTR) en GLPG2222 (een eerste corrector van CFTR), voor en na toevoeging van GLPG2737 (een tweede corrector van CFTR), bij volwassen deelnemers met CF.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN

Deel 1 & 2

- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van GLPG2451 en GLPG2222, met en zonder GLPG2737 bij volwassen deelnemers met CF
- * Karakteriseren van de PK van GLPG2451 en GLPG2222, met en zonder GLPG2737 (en actieve metabolieten)

Alleen deel 2

- * Beoordelen van veranderingen in farmacodynamische biomarkers van de activiteit van CFTR na toediening van de combinatie van GLPG2451 en GLPG2222 en GLPG2737, toegediend aan volwassen deelnemers met CF

SECUNDAIRE DOELSTELLING

Alleen deel 1

- * Beoordelen van veranderingen in farmacodynamische biomarkers van de

activiteit van CFTR na toediening van de combinatie van GLPG2451 en GLPG2222, met of zonder GLPG2737, toegediend aan volwassen deelnemers met CF

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-label, niet-gerandomiseerd fase Ib-onderzoek met meerdere cohorten ter bepaling van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en farmacodynamiek van meerdere doses van een combinatiebehandeling met GLPG2451 en GLPG2222, met of zonder GLPG2737, bij volwassen deelnemers met CF. Het onderzoek bestaat uit een keuringsperiode van maximaal 4 weken (die ingaat als de deelnemer het informatie- en toestemmingsformulier heeft ondertekend), een behandelingsperiode van 4 weken en een vervolgperiode van 24 weken. Ingesloten deelnemers komen naar het klinisch onderzoekscentrum voor de keuring, op dag 1 (nulmeting), 2/3*, 7, 14, 15, 21 en 28 en tijdens de vervolgbezoeken die gepland zijn tot 24 weken na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Er zijn een aantal extra tijdpunten waarop PK-monsters worden afgenomen (dag 5, dag 18 en dag 29). Een onderzoeksverpleegkundige kan deze PK-monsters eventueel bij de deelnemer thuis afnemen.

* Alleen voor deel 2 staat er een extra bezoek op dag 3 gepland, omdat de oplaaddoses voor cohorten B en C op 3 achtereenvolgende dagen worden toegediend. De tweevoudige combinatie (GLPG2451 en GLPG2222) wordt gedurende 14 dagen toegediend, gevolgd door de drievoudige combinatie (GLPG2451, GLPG2222 en GLPG2737) gedurende 14 dagen, zonder 'wash-out'-periode tussen de opeenvolgende behandelingsperioden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksmiddelen zullen worden ingenomen op dag 1 tot 28, 's ochtends, met ontbijt of een tussendoortje. Tijdens de vervolgperiode komen de deelnemers op vooraf vastgestelde dagen, die in de schematische overzichten zijn aangegeven in het protocol, naar het klinisch onderzoekscentrum voor de afname van PK-monsters en veiligheidsbeoordelingen, tot maximaal 168 dagen na de laatste dosis.

Inschatting van belasting en risico

De vaakst voorkomende bijwerkingen die in eerdere klinische wetenschappelijke onderzoeken werden gemeld, waren hoofdpijn, verkoudheid, pijn in de schouder, pijn in de onderrug, dunne ontlasting, verminderde eetlust, toegenomen energie en keelpijn. Er werden geen ernstige bijwerkingen (SAE*s, serious adverse events) gemeld.

GLPG2451 en zijn actieve metaboliet G1171564 (een product dat tijdens de afbraak van het onderzoeksmiddel GLPG2451 in het lichaam wordt aangemaakt) hebben een lange halfwaardetijd; dit betekent dat nadat u de laatste dosis onderzoeksmiddel heeft ingenomen, het ongeveer 5 tot 6 maanden kan duren voordat het afbraakproduct uit uw lichaam is verdwenen.

GLPG2451 is onderzocht bij dieren gedurende maximaal 26 weken. In deze onderzoeken hadden enkele dieren bijwerkingen van de teelballen (de mannelijke geslachtsklier die sperma produceert en opslaat). Het is niet bekend of mensen dezelfde bijwerkingen hebben die invloed kunnen hebben op het vermogen om een kind te verwekken. De meeste mannen met cystische fibrose kunnen echter geen biologische kinderen krijgen, omdat ze geen zaadleider hebben (een buis in het lichaam van een man die sperma van de teelballen naar de penis vervoert). Daarnaast denken we dat, op basis van de doses die worden toegediend, het risico op het ontwikkelen van nadelige effecten op uw teelballen erg klein is.

Op basis van de resultaten van onderzoeken die 26 weken duurden bij ratten en de lange halfwaardetijden van GLPG2451 en zijn actieve metaboliet G1171564, denken we dat er een mogelijk risico bestaat dat u een vertroebeling van de ooglens zou kunnen krijgen (opaciteit van de ooglens) na de deelname aan dit onderzoek. Op basis van de doses die zullen worden toegediend, denken we echter dat het risico dat u opaciteit van de ooglens ontwikkelt, erg klein is.

Bovendien zijn er geen gevallen van opaciteit van de ooglens gemeld bij de menselijke vrijwilligers die GLPG2451 hebben ontvangen in eerdere klinische wetenschappelijke onderzoeken. Als u een verslechtering van uw gezichtsvermogen mocht ervaren, dan is het toch belangrijk dit aan de onderzoeksarts te melden, ongeacht of u denkt dat dit met het onderzoek te maken heeft. Daarnaast wordt u tijdens de keuring onderzocht door een oogarts om er zeker van te zijn dat u geen opaciteit van de ooglens heeft voordat het onderzoek begint; deze controle wordt herhaald aan het einde van de toedieningsperiode en aan het einde van het onderzoek. Aanvullende oogonderzoeken kunnen worden ingepland als uw onderzoeksarts dit nodig acht.

GLPG2222 is onderzocht bij een beperkt aantal menselijke vrijwilligers en patiënten met cystische fibrose. Eerdere onderzoeken met GLPG2222 toonden aan dat de vaakst gemelde bijwerking hoofdpijn was. Andere gemelde bijwerkingen waren abnormale lichaamszwakte of gebrek aan energie, dorst, diarree, pijn of ongemak van de maag, ontsteking van de maag en darmen, hoesten, opvallend rood worden in het gezicht en vaak op andere delen van de huid, ontsteking van de ogen en pruritus (jeuk).

De vaakst voorkomende nadelige effecten/bijwerkingen van GLPG2737 die in eerdere klinische wetenschappelijke onderzoeken bij menselijke vrijwilligers werden gemeld, zijn een droge mond, keel of huid, verkoudheid, acne, keelpijn, vermoeidheid, huidirritatie op de plaats van de ECG-plakkers, reactie op de toedieningsplaats en hoofdpijn. Er werden geen ernstige bijwerkingen (SAE*s) gemeld in deze fase I-onderzoeken. Enkele menselijke vrijwilligers hadden lichte verhogingen van leverenzymen (stoffen in het bloed die meten hoe goed uw lever werkt). De waarden verbeterden nadat er met GLPG2737 werd gestopt. Enkele menselijke vrijwilligers hadden een lichte stijging van myeloperoxidase, een stof die zich in witte bloedcellen (immuncellen) bevindt. Het is niet duidelijk wat de waarde is van deze bevinding, maar myeloperoxidase zou een rol kunnen spelen bij het bestrijden van infecties. Deze bevinding wordt echter

niet geassocieerd met het bewijs van toegenomen infecties bij vrijwilligers tijdens de onderzoeksperiode.

GLPG2737 is onderzocht bij dieren. Sommige dieren ontwikkelden bijwerkingen van de maag. Dit kan leiden tot een afname van de maagzuurproductie, wat op zijn beurt de spijsvertering kan beïnvloeden. Deze bevindingen waren omkeerbaar 2-4 weken nadat met het GLPG2737 was gestopt. Het is niet bekend of GLPG2737 leidt tot een afname in maagzuur bij mensen.

Bekende bijwerkingen van de combinatie GLPG2451 en GLPG2222:

De combinatie GLPG2451 en GLPG2222 werd goed verdragen. De vaakst voorkomende bijwerkingen van de combinatie GLPG2451 en GLPG2222 die in een eerder klinisch wetenschappelijk onderzoek werden gemeld, zijn hoofdpijn, diarree en keelpijn. Er werden geen ernstige bijwerkingen (SAE*s) gemeld.

Bekende bijwerkingen van de combinatie GLPG2451, GLPG2222 en GLPG2737:

De combinatie van GLPG2451, GLPG2222 en GLPG2737 is niet eerder aan mensen gegeven en daarom is er geen informatie bekend over bijwerkingen bij mensen.

Er bestaat een grote onvervulde medische behoefte onder patiënten met CF, waaronder zowel patiënten die homozygoot als heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie (met een mutatie op het tweede allel die niet reageert op potentiatoren). Voor deze laatste patiëntenpopulatie zijn er op dit moment geen behandelingsopties met CFTR-modulatoren beschikbaar.

There is a high unmet medical need for subjects with CF, including subjects that are either homozygous or heterozygous for the F508del mutation (with a potentiator non-responsive mutation on the second allele). For the latter patient population, no CFTR modulator treatment options are currently available.

Uit resultaten van in vitro transepitheliale 'Clamp Circuit'-assays (TECC-assays) met primaire humane bronchiale epitheelcellen (HBE-cellen) afkomstig van patiënten met de hierboven genoemde CFTR-mutaties, komt naar voren dat er een kans is op substantiële functionele verbetering van de activiteit van CFTR bij combinatie van drie verbindingen die fungeren als modulator van CFTR (zie onderzoekersbrochures (IB's)).

Daarom zal naar verwachting een drievoudige combinatietherapie bestaande uit een potentiator en twee complementaire correctormoleculen klinisch relevant voordeel opleveren voor patiënten met CF.

Contactpersonen

Publiek

Galapagos NV

Generaal de Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

Wetenschappelijk

Galapagos NV

Generaal de Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

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)

- Mannelijke of vrouwelijke deelnemer * 18 jaar oud op de dag van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier.
- Bevestigde klinische diagnose CF (gedocumenteerd in het medisch dossier van de deelnemer).
- CFTR-genotype bij de keuring waarmee deelnemers in aanmerking komen:
 - * Cohort A: homozygoot voor de F508del-CFTR-mutatie
 - * Cohort B: heterozygoot voor de F508del-CFTR-mutatie met een mutatie op het tweede allel die niet reageert op potentiatoren
 - * Cohort C: homozygoot voor de F508del-CFTR-mutatie
- Een lichaamsgewicht * 40 kg bij de keuring.
- Stabiele co-medicatie voor CF ten behoeve van de gezondheid van de longen gedurende

ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel en van plan dezelfde co-medicatie gedurende de toedieningsperiode van het onderzoek te blijven gebruiken.

Deelnemers met diabetes mellitus en/of pancreasinsufficiëntie komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek mits zij een stabiele behandeling volgen (bijv. medicatie, dieet, pancreasenzymvervangende behandeling) gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel naar het oordeel van de onderzoeker.

- Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1): 40% * FEV1 * 90% van de voorspelde normale waarde voor de leeftijd, het geslacht en de lengte bij de keuring (vóór of na behandeling met een bronchodilatator).

- Chlorideconcentratie in zweet * 60 mmol/l bij de keuring.

- De deelnemer rookt niet en gebruikt geen producten die nicotine en/of cannabis bevatten.

Onder 'niet roken' wordt verstaan dat de persoon ten minste 1 jaar voorafgaand aan de keuring niet heeft gerookt. Onder 'niet gebruiken' wordt verstaan dat de persoon ten minste 1 jaar voorafgaand aan de keuring geen nicotinebevattende producten heeft ingenomen.

Voor een volledig overzicht van de inclusie criteria wordt verwezen naar het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van, of huidige aanwezigheid van allergische bronchopulmonale aspergillose.; Medische voorgeschiedenis van staar (of een troebele lens) en/of glaucoom.; Door een oogarts tijdens de keuringsperiode geconstateerde staar (of een troebele lens) en/of glaucoom.; Instabiele longstatus of luchtweginfectie (met inbegrip van rinosinusitis)

waarvoor een aanpassing van de behandeling nodig was in de 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.; Voorgeschiedenis van klinisch relevante instabiele of ongecontroleerde chronische ziekte (bijv. diabetes mellitus die niet voldoende onder controle is door middel van medicatie en/of dieet) waardoor de deelnemer naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt is voor opname in het onderzoek.; Deelnemers die overdag extra zuurstof nodig hebben, en > 2 l/minuut tijdens het slapen.; Voorgeschiedenis van levercirrose met portale hypertensie (bijv. tekenen/symptomen van splenomegalie, oesofageale varices).; Voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen 5 jaar (met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid zonder aanwijzingen voor recidivering en/of carcinoma in situ van de baarmoederhals dat is behandeld, zonder aanwijzingen voor recidivering).; Gebruik van matige en sterke remmer(s) of inductor(en) van CYP3A4 in de 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel (bijv. claritromycine, itraconazol, ketoconazol, telitromycine, rifampine, carbamazepine) (zie bijlage 3).; Gebruik van CFTR-modulatortherapie (bijv. lumacaftor en/of ivacaftor) in de 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.; Gebruik van een orale corticosteroïde binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring; of voorgeschiedenis van het gebruik van een orale corticosteroïde gedurende * 30 dagen (cumulatief) in de 2 jaar voorafgaand aan de keuring.; Abnormale leverfunctietest bij de keuring; gedefinieerd als ASAT en/of ALAT en/of alkalinefosfatase en/of gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) * 3 x de bovengrens van normaal (ULN); en/of totaal bilirubine * 1,5 x de ULN.; Voor een volledig overzicht van de

exclusie criteria wordt verwezen naar het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-07-2018

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NA

Generieke naam: GLPG2222

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NA

Generieke naam: GLPG2451

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NA

Generieke naam: GLPG2737

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2017-001067-20-NL

NL64541.018.18