

VX16-150-102 Een fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 6 weken met parallelle opzet naar de werkzaamheid en veiligheid van VX-150 bij de behandeling van patiënten met pijn die wordt veroorzaakt door dunnevezelneuropathie

Gepubliceerd: 04-07-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doelstelling: Evaluatie van de werkzaamheid van VX-150 voor de behandeling van pijn die wordt veroorzaakt door dunnevezelneuropathie
Secundaire doelstellingen: * Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-150 * Evaluatie van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Perifere neuropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46746

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VX16-150-102

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

dunne zenuwvezel neuropathie, DVN

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dubbelblinde studie, Fase 2, Parallel-design, Pijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in week 6 ten opzichte van baseline in het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse pijnintensiteit op de 11-punts numerieke beoordelingsschaal (NRS), zoals gerapporteerd in het dagelijkse dagboek

Secundaire uitkomstmaten

* Percentage van de patiënten met een afname in week 6 van * 30% in het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse pijnintensiteit op de 11-punts-NRS, zoals gerapporteerd in het dagelijkse dagboek

* Percentage van de patiënten met een afname in week 6 van * 50% in het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse pijnintensiteit op de 11-punts-NRS, zoals gerapporteerd in het dagelijkse dagboek

* Verandering ten opzichte van baseline in week 6 in de Daily Sleep Interference Scale (DSIS)

* Percentage van de patiënten die in week 6 worden gecategoriseerd als verbeterd op de Patient Global Impression of Change (PGIC)

* Verandering ten opzichte van baseline in week 6 in de pijnintensiteit op de

11 punts-NRS, zoals gerapporteerd bij de onderzoeksbezoeken

* PK-parameters in plasma van VRT-1207355 en de metaboliet VRT-1268114

* Veiligheid en verdraagbaarheid op basis van de Columbia Suicide Severity

Rating Scale (C-SSRS), de incidentie en het type ongewenste voorvallen (AE's),

veranderingen ten opzichte van baseline in klinisch significante

laboratoriumtestwaarden, vitale functies en ECG's bij elk bezoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pijn is het meest voorkomende symptoom waarvoor patiënten naar de dokter gaan. Pijn is een beschermingsmechanisme dat is bedoeld om letsel aan weefsel te voorkomen. Maar wanneer pijn onnodig lang aanhoudt, wordt deze pathologisch. De pijn kan dan slopend blijken. Huidige behandelingen tegen pijn werken vaak slecht en gaan gepaard met een hoog risico op bijwerkingen. Zo kan bijvoorbeeld lidocaïne (een niet-selectieve natriumkanalblokker) pijn weliswaar effectief verminderen, maar de bruikbaarheid ervan is beperkt vanwege hevige bijwerkingen bij toediening in doses die nodig zijn voor pijnverlichting. Bij opioïde pijnstillers bestaat er een grote kans op misbruik, met ongeveer 16.000 sterfgevallen per jaar in de VS en tussen de 10.000 en 20.000 sterfgevallen per jaar in Europa als gevolg van overdosering. Daarnaast zorgt opioïdgeïnduceerde hyperalgesie ook voor beperkingen wat betreft het langdurig gebruik van opioïden. De incidentie van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie is niet bekend, maar deze vorm van hyperalgesie komt in de klinische praktijk regelmatig voor en is een groot probleem bij pijnbestrijding. De beperkte behandelopties voor pijn, in het bijzonder chronische pijn, en het toenemende besef van de risico's van de huidige zorgstandaarden onderstrepen de behoefte aan nieuwe behandelingen ter bestrijding van pijn.

Spanningsafhankelijke natriumkanalen (Nav) spelen een cruciale rol in de overdracht van pijnsignalen, zo blijkt uit klinische en niet-klinische aanwijzingen. De cruciale rol van Nav's bij pijnsensatie blijkt zowel uit onderzoek naar de rol van deze kanalen in de normale fysiologie en de pathologische toestanden bij mutaties in genen die coderen voor natriumkanalen en in diermodellen, als uit de farmacologie van bekende natriumkanalmodulatoren. Het natriumkanal Nav1.8 komt voornamelijk voor in perifere neuronen die pijn waarnemen (bv. spinale ganglia) en het is bekend dat dit kanaal betrokken is bij pijnsensatie en chronische pijn. Men vermoedt

bijvoorbeeld dat *gain-of-function*-mutaties in het gen voor Nav1.8 de directe oorzaak zijn van chronische pijn bij sommige patiënten met pijnlijke dunnevezelneuropathie. Dit kanaal is geïdentificeerd als doelwit voor analgesie en selectieve Nav1.8-blokkers, die geschikt zijn voor de behandeling van pijnindicaties waarbij het primaire pijnmechanisme bestaat uit hyperexcitabiliteit van nociceptoren.

VX-150, een oraal biobeschikbare prodrug die snel in vivo wordt omgezet in het werkzame deel VRT-1207355, wordt ontwikkeld voor de behandeling van pijn. VRT-1207355 is een Nav1.8-blokker die in vergelijking met de andere natriumkanalsubtypen in hoge mate selectief is voor Nav1.8

Tot nu toe zijn er vier klinische fase 1-onderzoeken met VX-150 afgerond. VX14-150-001 (onderzoek 001) was een *first-in-human*-onderzoek ter beoordeling van enkelvoudige oplopende en meervoudige oplopende doses VX-150 bij gezonde proefpersonen. In onderzoek VX15-150-002 (onderzoek 002) werd de geneesmiddelinteractie (drug-drug interaction: DDI) tussen VX-150 en de protonpompremmer esomeprazol beoordeeld en in onderzoek VX15-150-003 (onderzoek 003) de DDI tussen VX-150 en midazolam. In onderzoek VX15-150-004 (onderzoek 004) is een beoordeling uitgevoerd van de farmacodynamiek (PD) van VX-150 in een pijnmodel met capsaïcine. Momenteel wordt in een vijfde fase 1-onderzoek, VX16-150-005 (onderzoek 005), de PK van VX-150 beoordeeld na toediening van meerdere doses van 1250 en 1750 mg per dag (qd) in capsulevorm aan gezonde proefpersonen.

In één fase 2a-onderzoek is de toediening voltooid; onderzoek VX15-150-101 (onderzoek 101) is een *proof of concept*-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid bij patiënten met pijn door artrose. In het algemeen werd VX-150 goed verdragen, zonder veiligheidsproblemen. Nadere bijzonderheden over het ontwikkelingsprogramma voor VX-150 zijn te vinden in de onderzoekersbrochure voor VX-150.

Dunnevezelneuropathie is een op zichzelf staande klinische aandoening die wordt veroorzaakt door ziekten die dunne perifere zenuwvezels (A*- en C-vezels) aantasten. Veelvoorkomende symptomen zijn onder andere brandende pijn in de voeten en uitgelokte pijn (bv. allodynie door druk of aanraking). De diagnose wordt gedefinieerd als mogelijk, waarschijnlijk of zeker op basis van de combinatie van symptomen, klachten, met zenuwgeleidingsonderzoek (NCS) aangetoonde functionele integriteit van dikke sensorische zenuwvezels en afwijkende huidbiopten of kwantitatieve sensorische tests. Door remming van Na 1.8 in de perifere zenuwvezels kan VX-150 mogelijk pijn als gevolg van hyperexcitabiliteit van de beschadigde of zieke zenuwen bestrijden.

Onderzoek VX16-150-102 is een *proof of concept*-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) van VX-150 bij de behandeling van neuropathische pijn bij proefpersonen met

dunnevezelneuropathie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Evaluatie van de werkzaamheid van VX-150 voor de behandeling van pijn die wordt veroorzaakt door dunnevezelneuropathie

Secundaire doelstellingen:

- * Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-150
- * Evaluatie van de farmacokinetiek (PK) van VRT-1207355 en de metaboliet VRT-1268114

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen. In totaal worden ongeveer 114 patiënten met dunnevezelneuropathie in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar VX 150 of een placebo. Randomisatie wordt gestratificeerd volgens geslacht en diagnose van diabetes. Personen met diabetes zullen niet meer dan 60% van het totale aantal proefpersonen overschrijden. Personen met diabetes en HbA1c * 8% en <11% bij screening zullen 20% van het totale aantal proefpersonen niet overschrijden.

Tot dit onderzoek behoren:

Een inlooperperiode van 7 dagen om een baseline NRS-pijnscore vast te stellen.

Een behandelperiode van 6 weken

Een follow-upperiode van 28 dagen voor de veiligheid

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie sectie E4 van ABR Form.

Inschatting van belasting en risico

Risico's van het gebruik van VX-150:

Op 15 november 2016 hadden ongeveer 141 gezonde proefpersonen en 124 patiënten met een gewrichtsaandoening (artrose) ten minste één dosis VX-150 gekregen. Op basis van de beperkte ervaring tot nu toe, zijn er geen bekende bijwerkingen van het onderzoeksmiddel. Over het algemeen wordt het onderzoeksgeneesmiddel goed door mensen verdragen. Er zijn enkele bijwerkingen opgetreden bij patiënten die het onderzoeksmiddel of een inactieve placebo namen, maar we weten niet of deze het gevolg waren van het onderzoeksmiddel of van andere aandoeningen. Sommige van deze ongewenste voorvallen waren:

- * Hoofdpijn
- * Spier- of gewrichtspijn
- * Uitslag
- * Duizeligheid

* Vermoeidheid

* Loopneus

Er worden nog steeds (geblindeerde) analyses van de behandeling van 124 patiënten met artrose uitgevoerd. Tot de veiligheidsobservaties behoorden 5 ongewenste voorvallen bij 3 patiënten (pijn in de kaak met dyspneu (kortademigheid), urineweginfectie, en urineweginfectie met sepsis (infectie in het bloed)). De onderzoeker achtte deze voorvallen niet of waarschijnlijk niet gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel. De vaakst voorkomende ongewenste voorvallen die bij 4 of meer patiënten optraden, waren hoofdpijn (6 patiënten), gewrichtspijn (6 patiënten), duizeligheid (4 patiënten), infectie van de urinewegen (4 patiënten), nasofaryngitis (verkoudheid) (4 patiënten) en huiduitslag (4 patiënten).

Het onderzoeksmiddel is bij laboratoriumdieren (ratten, honden en apen) onderzocht. Op geen van de geteste dosisniveaus hebben zich schadelijke bijwerkingen of toxiciteiten voorgedaan. Bij ratten die aan hoge doses van het onderzoeksmiddel waren blootgesteld, werden een lager lichaamsgewicht en afgenomen voedselconsumptie waargenomen. U moet er rekening mee houden dat deze en mogelijk andere, nog onbekende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het onderzoek.

Onbekende bijwerkingen

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. De mate waarin dit voorkomt, varieert echter. U moet er rekening mee houden dat de hierboven genoemde bijwerkingen en mogelijk andere, nog onbekende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het onderzoek. U moet het klinisch team laten weten als u denkt dat u gezondheidsproblemen hebt, zelfs als u denkt dat de problemen geen verband houden met uw deelname aan het onderzoek.

Bovendien is er net als met andere geneesmiddelen, met inbegrip van vrij verkrijgbare geneesmiddelen, een klein, maar significant risico van allergische reacties die in ernstige vorm dodelijk kunnen zijn. Dergelijke reacties kunnen kort na inname van een geneesmiddel optreden in de vorm van jeuk of een rode huid, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong en de keel, of ademhalingsproblemen die in sommige gevallen ernstig kunnen zijn. Als u een of meer van deze reacties krijgt, moet u dit de onderzoeksverpleegkundige onmiddellijk laten weten en moet u, als u al uit het ziekenhuis bent ontslagen, naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulpafdeling gaan om te worden behandeld.

Risico's van het gebruik van paracetamol

Paracetamol heeft zelden bijwerkingen. In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van ernstige huidreacties. Er is melding gemaakt van bloedafwijkingen, waaronder een stoornis in de bloedplaatjes die een verminderde bloedstolling veroorzaakt en als gevolg daarvan tekenen van bloeditstoringen in de huid, onvermogen van rode bloedcellen om effectief zuurstof aan lichaamsweefsels af te geven en een afname in de witte bloedcellen die infecties bestrijden, maar deze bijwerkingen werden niet noodzakelijk door paracetamol veroorzaakt. Door zeer hoge/toxische doses paracetamol kan de lever beschadigd worden.

Risico's van wisselwerkingen tussen geneesmiddelen (geneesmiddelen die elkaar versterken of tegenwerken) Bijna alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. De meeste daarvan zijn licht van aard, maar sommige kunnen soms levensbedreigend worden als ze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel met andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitaminen kan schadelijk voor u zijn. Daarom moet u gedurende het onderzoek uw onderzoeksarts informeren over alle geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitaminen (of veranderingen daarvan).

Onbekende risico's Er kunnen bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. U moet uw onderzoeksarts bellen als u denkt dat u een van de hierboven genoemde problemen hebt en ook bij problemen die niet op deze lijst zijn vermeld.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston MA 02210-1862
US

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston MA 02210-1862
US

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)

1. De patiënt ondertekent en dateert een formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF)
2. Bereid en in staat zich te houden aan geplande bezoeken, het behandelplan, beperkingen die tijdens het onderzoek gelden, laboratoriumonderzoeken, richtlijnen met betrekking tot anticonceptie, en overige onderzoeksprocedures
3. Patiënten (mannen en vrouwen) in de leeftijd van 18 tot en met 80 jaar.
4. Body mass index (BMI) van $>18,0 \text{ kg/m}^2$
5. Diagnose van dunnevezelneuropathie, conform de richtlijnen van de European Federation Neurological Societies (EFNS)/American Academy of Neurology (AAN), met pijn gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening
6. Verlaagde waarden tot onder het 5e percentiel van voor geslacht en leeftijd gecorrigeerde normale waarden voor de epidermale zenuwvezeldichtheid in ponsbipten van de distale plaats op het been, uitgevoerd tijdens of binnen 6 maanden van de screening
7. Inbegrip van een normale respons van de n. suralis
8. Gemiddelde NRS-score * 4 en * 9, gemeld in het dagboek op dag -7 tot en met -1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen 10 jaar, met uitzondering van plaveiselcelcarcinoom, basalecelcarcinoom en cervixcarcinoom in situ (stadium 0) (alle drie zonder recidief in de afgelopen 5 jaar)
2. Blootstelling aan neurotoxische geneesmiddelen (zoals chemotherapie) sinds de diagnose van dunnevezelneuropathie. Onbehandelde of ongecontroleerde bindweefselaandoeningen, sarcoïdose, sjögrensyndroom, amyloïdose, ziekte van Fabry, coeliakie, Lymeziekte, auto-immuunzieken (zoals geëvalueerd met behulp van anti-nucleaire antistoffen, reumatoïde factor, bezinkingssnelheid en/of lupusanticoagulans) inclusief myasthenia gravis en guillain-barrésyndroom, dat in de opinie van de onderzoeker de patient ongeschikt maakt voor inclusie in deze studie.
3. Een bekende of klinisch vermoede infectie met humaan immunodeficiëntievirus of hepatitis B- of C-virus
4. Huidige, klinisch significante lever- of nierdisfunctie
5. Huidige niet-gereguleerde schildklieraandoening
6. Proefpersonen met een diagnose van diabetes, die aan 1 van de volgende criteria voldoen:
 - HbA1C $>11,8\%$ bij de screening
 - zijn niet gestabiliseerd op orale hypoglycemics en / of subcutane insuline of dieet, naar de mening van de onderzoeker
 - bewijs van ulcers of ernstige nefropathie als gevolg van hun diabetes

- geavanceerde retinopathie, gedefinieerd als groter dan stadium 3 (matige niet-proliferatieve diabetische retinopathie)
- geschiedenis van klinische atherosclerotische gebeurtenissen, zoals een hartinfarct of beroerte
- 7. Voorgeschiedenis van hartritmestoornissen waarvoor behandeling(en) met antiaritmica nodig is/zijn; of een voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor afwijkende ECG's die naar het oordeel van de onderzoeker of medische monitor een beletsel vormen voor deelname van de patiënt aan het onderzoek
- 8. Een standaard 12-afleidingen-ECG bij de screening waaruit een QTc > 450 msec blijkt. Als QTc langer is dan 450 msec, moet het ECG nog 2 keer worden herhaald en het gemiddelde van de 3 QTc-waarden wordt gebruikt om te bepalen of de persoon in aanmerking komt voor deelname.
- 9. Gelijktijdige aandoeningen met hevige pijn (d.w.z. lage rugpijn, radiculopathie, ernstige botaandoeningen en aandoeningen aan het steun- en bewegingsapparaat) die zelfbeoordeling van de pijn als gevolg van dunnevezelneuropathie kunnen verstoren
- 10. Afwijkende laboratoriumuitslagen die wijzen op een belangrijke medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, een beletsel vormt voor deelname van de patiënt aan het onderzoek
- 11. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen, de kans verkleint dat de patiënt in staat zal zijn het onderzoek te voltooien, en/of de doelstellingen van het onderzoek in gevaar kan brengen
- 12. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek
- 13. Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- 14. Gebruik van medicatie of voedsel waarvoor beperkingen gelden, binnen de opgegeven duur vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- 15. Misbruik van alcohol, analgetica/opioïden en/of drugs, zoals gedefinieerd in de DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vijfde editie) van de American Psychiatric Association, in de laatste 12 maanden vóór de screening of een positieve drugstest bij de screening
- * Een positieve test voor een bekend, gelijktijdig geneesmiddel dat niet anderszins uitsluitend is (bv. benzodiazepinen) maakt de patiënt niet ongeschikt; marihuana en marihuana-derivaten zijn echter niet toegestaan.
- 16. De patiënt, of een naast familielid van de patiënt, is de onderzoeker of een medeonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator of andere onderzoeksmedewerker die direct betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek in het betreffende centrum

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:	05-03-2018
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo
Generieke naam:	Placebo
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VX-150
Generieke naam:	VX-150

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 06-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2017-001042-10-NL
CCMO	NL62086.068.17