

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek voor het aantonen van de werkzaamheid en veiligheid van A4250 bij kinderen met progressieve familiale intrahepatische cholestase type 1 en 2 (PEDFIC 1)

Gepubliceerd: 19-02-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het aantonen van de werkzaamheid van herhaalde dagelijkse doses van 40 µg/kg/dag en 120 µg/kg/dag A4250 bij kinderen met progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) type 1 en 2, zoals bepaald aan de hand van het volgende:* Gedeelte van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48541

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PEDFIC 1 (2191/0010)

Aandoening

- Lever- en galaandoeningen, congenitaal
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Progressieve Familiaire Intrahepatische Cholestase (PFIC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Albireo AB

Overige ondersteuning: Albireo AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: A4250, Kinderen, progressieve familiale intrahepatische cholestase, type 1 & 2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidseindpunten zijn:

- * EU en de rest van de wereld ('rest of world' - RoW): Gedeelte van de patiënten dat een verlaging van ten minste 70% in nuchtere concentraties van s-BA vanaf baseline tot het einde van de behandeling ondervindt of een niveau $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ bereikt, in vergelijking met placebo na 24 weken van behandeling.
- * VS: Gedeelte positieve pruritusbeoordelingen op patiëntniveau gedurende de 24 weken durende behandelperiode

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten zijn onder meer de volgende:

- * EU en RoW: Gedeelte positieve pruritusbeoordelingen op patiëntniveau gedurende de 24 weken durende behandelperiode
- * VS: Gedeelte van de patiënten dat een verlaging van ten minste 70% in nuchtere s-BA concentraties ondervindt vanaf baseline tot het einde van de behandeling of een niveau $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ bereikt, in vergelijking met placebo na 24 weken van behandeling.

Alle gebieden:

Alle secundaire eindpunten zullen worden vergeleken met placebo

- * Verandering vanaf baseline tot week 12 en tot week 24 in nuchter s-BA-niveau

- * Verandering vanaf baseline tot week 12 en tot week 24 in serum ALAT concentraties.

- * Verandering in groei vanaf baseline tot week 12 en tot week 24

- * Gedeelte responders voor pruritusscores in week 12 en 24 op basis van de Albireo PRO- en ObsRO-instrumenten

- * Verandering in slaapparameters gemeten met de Albireo PRO- en ObsRO-instrumenten vanaf baseline gedurende de 24 weken durende behandelperiode

- * Gedeelte van de individuele beoordelingen dat voldeed aan de definitie van een positieve pruritusbeoordeling op patiëntniveau gedurende de 24 weken durende behandelperiode. Een positieve pruritusbeoordeling betreft een jeukscore van *1, of een daling van tenminste één punt vanaf baseline op basis van het Albireo PRO-instrument; alleen patiënten van *8 jaar oud zullen het Albireo PRO-instrument invullen.

- * Gedeelte van de individuele beoordelingen dat voldoet aan de definitie van een positieve pruritusbeoordeling op patiëntniveau van respectievelijk week 0-4, week 0-8, week 0-12, week 0-18, week 0-24 of het gedeelte van de positieve pruritusbeoordelingen bij elk interval van 4 weken.

- * Gedeelte van de individuele AM-beoordelingen dat voldoet aan de definitie van een positieve pruritusbeoordeling op patiëntniveau van respectievelijk week 0-4, week 0-8, week 0-12, week 0-18, week 0-24 of het gedeelte van de positieve pruritusbeoordelingen bij elk interval van 4 weken.

- * Gedeelte van de individuele PM-beoordelingen dat voldoet aan de definitie van

een positieve pruritusbeoordeling op patiëntniveau van respectievelijk week 0-4, week 0-8, week 0-12, week 0-18, week 0-24 of het gedeelte van de positieve pruritusbeoordelingen bij elk interval van 4 weken.

* Aantal patiënten dat een biliaire diversie-operatie ondergaat of levertransplantatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PFIC is een zeldzame, autosomale recessieve cholestatische leverziekte die naar schatting tussen de 1 op de 50.000 tot 100.000 kinderen treft die over de hele wereld worden geboren. PFIC vertegenwoordigt 10% tot 15% van de oorzaken van cholestase bij kinderen en 10% tot 15% van de indicaties voor levertransplantatie bij kinderen. Alle typen PFIC komen over de hele wereld voor en beide geslachten lijken in dezelfde mate te worden getroffen. De vaak voorkomende onderliggende pathogenese van PFIC bestaat uit verstoring van de galvorming en het galtransport door de lever heen [Jacquemin 2000]. De classificatie van PFIC heeft zich in de loop der jaren ontwikkeld. De vaakst gebruikte subclassificaties zijn PFIC type 1, 2 en 3, die gebaseerd zijn op het geassocieerde gen dat getroffen is en die hieronder in meer detail worden beschreven.

* PFIC, type 1: ook wel *de ziekte van Byler* of *eiwitdeficiëntie van familiale intrahepatische cholestase-1 (FIC1)* genoemd. Het FIC1-eiwit is gelegen in de canaliculaire membraan van hepatocyten en bevordert de verplaatsing van aminofosfolipiden van de buitenste naar de binnenste laag van de plasmamembraan van de hepatocyt. Het ATP8B1-gen codeert voor het FIC1-eiwit. Biallelische pathologische varianten in het ATP8B1-gen zijn geassocieerd met FIC1-disfunctie en worden klinisch geclassificeerd als PFIC type 1.

* PFIC, type 2: ook wel *het syndroom van Byler* of *deficiëntie van de galzoutexportpomp (BSEP)* genoemd. BSEP is een transporteiwit dat tot expressie wordt gebracht in de canaliculaire membraan van hepatocyten, en is de belangrijkste exporteur van galzuren. Het ABCB11-gen codeert voor het BSEP-eiwit. Biallelische pathologische variaties in het ABCB11-gen zijn geassocieerd met BSEP-disfunctie en worden klinisch geclassificeerd als PFIC type 2.

* PFIC, type 3: wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het multigeneesmiddelresistentie-eiwit-3 (MDR3) als gevolg van mutaties in het ABCB4-gen. MDR3 is een fosfolipidetranslocase dat essentieel is voor

fosfolipideafscheiding.

Ernstige pruritus komt vaak voor bij kinderen bij wie PFIC is vastgesteld. Jeuk (en het erop volgende krabben) is een aanmerkelijke morbiditeit voor deze patiënten en hun familie [Suchy 2007]. Er wordt een ernstigere mate van pruritus ondervonden in vergelijking met patiënten met andere vormen van leverziekte en met andere pruritische aandoeningen zoals atopische dermatitis [Murray 2011]. Bij patiënten met PFIC wordt op grond van een leverbiopsie canaliculaire cholestase en, later, het optreden van portale fibrose aangetoond. Serumbiochemie wijst op cholestase met hyperbilirubinemie, verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT). De concentraties van galzuren in serum zijn zeer hoog, terwijl de gamma-glutamyl-transferase-activiteit (met als uitzondering MDR3-varianten) en het cholesterolgehalte in serum normaal zijn [Hori 2010]. Symptomen van portale hypertensie en leverfalen zullen zich tijdens het verloop van de ziekte ontwikkelen [Davitt-Spraul 2009; Alissa 2008]. De symptomen ontwikkelen zich vroeg; de mediane leeftijd bij het beginnen van de symptomen bedraagt 2 maanden, en 78% van de patiënten met PFIC presenteert zich met geelzucht [Pawlikowska 2010]. De levensbedreigende en uitputtende aard van PFIC wordt weerspiegeld door het feit dat de overleving bij de patiënten die niet hun toevlucht nemen tot een operatie 50% bedraagt op de leeftijd van 10 jaar, en bijna nul is op de leeftijd van 20 jaar. Ongeveer de helft van de patiënten met PFIC ondergaat een levertransplantatie [Davitt-Spraul 2009], en behandelingsresistente pruritus is de voornaamste indicatie voor de chirurgische procedure partiële externe biliaire diversie, vooral bij patiënten met PFIC type 1 en 2.

PFIC is levensbedreigend en uitputtend. Momenteel is de behandeling voor PFIC palliatief en is er geen goedgekeurde farmaceutische behandeling voor gebruik bij PFIC. De therapeutische keuzen zijn beperkt tot niet-specifieke behandeling van de tekenen en symptomen van de ziekte, zoals voedingsondersteuning, preventie van vitaminedeficiënties en behandeling van extrahepatische kenmerken. Opties voor medische behandeling zijn onder meer het off label gebruik van ursodesoxycholzuur, rifampine, antihistaminica en naltrexon. Een minderheid van de patiënten reageert niet noemenswaardig en kortstondig op deze interventies. Biliaire diversie wordt gebruikt om via onderbreking van de enterohepatische circulatie de hoeveelheid systemische galzuren te verminderen en zo transplantatie te vermijden. Levertransplantatie wordt meestal alleen als optie beschouwd wanneer bij de patiënt medische behandeling en/of biliaire diversie is mislukt, en wanneer hij/zij leverfalen of aanhoudende ongecontroleerde pruritus heeft.

Doel van het onderzoek

Het aantonen van de werkzaamheid van herhaalde dagelijkse doses van 40 µg/kg/dag en 120 µg/kg/dag A4250 bij kinderen met progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) type 1 en 2, zoals bepaald aan de hand van het volgende:

* Gedeelte van de patiënten dat na 24 weken behandeling een verlaging van ten

minste 70% in serumgalzuur (s-BA) concentraties van baseline tot het einde van de behandeling ondervindt of een niveau $\geq 70 \mu\text{mol/l}$ bereikt, in vergelijking met placebo

* Het gedeelte positieve pruritusbeoordelingen op patiëntniveau gedurende de 24 weken durende behandelperiode

Onderzoeksopzet

Het onderzoek omvat een 35 tot 56 dagen durende screeningsperiode, gevolgd door een 24 weken durende behandelingsperiode en een 4 weken durende follow-upperiode. Na voltooiing van de screeningsperiode zullen geschikte patiënten (20 per behandelingsgroep) op dag 0 (bezoek 3) 1:1:1 worden gerandomiseerd voor het krijgen van $40 \mu\text{g/kg/dag}$ of $120 \mu\text{g/kg/dag}$ A4250, of een bijpassende placebo. Patiënten die de behandelperiode en bezoek 9 (dag 168) van dit onderzoek voltooien, zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan een 72 weken durend open label uitbreidingsonderzoek (A4250 008), waarin alle patiënten actieve behandeling zullen krijgen. Een patiënt die zich voortijdig terugtrekt vanwege niet verbeterde / onaanvaardbare symptomen en ten minste 12 weken van de behandelperiode en het einde van de behandeling [End of Treatment (EOT)] heeft doorlopen, wordt ook de mogelijkheid geboden om te starten in onderzoek A4250-008.

Er zullen tijdens het onderzoek tot 10 kliniek bezoeken plaatsvinden en er is één gepland telefonisch contact.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn drie behandelgroepen waar de proefpersoon aan toegewezen kan worden in een 1:1:1 kans: > Groep A: A4250 met een dosis van 40 microgram(mcg) per kilogram (kg) lichaamsgewicht > Groep B: A4250 met een dosis van 120 mcg per kg lichaamsgewicht > Groep C: Vergelijkbare placebo capsules

Inschatting van belasting en risico

A4250 is geëvalueerd in drie door Albireo gesponsorde klinische onderzoeken: een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij gezonde vrijwilligers, een ADME-onderzoek met enkelvoudige dosis en een fase 2-onderzoek bij kinderen met cholestatische pruritus. Bovendien is bij patiënten met PBC een door de onderzoeker gesponsord onderzoek uitgevoerd.

In totaal 98 proefpersonen/patiënten werden blootgesteld aan A4250. Gezonde proefpersonen werden blootgesteld aan maximaal 10 mg als enkelvoudige dosis en maximaal 3 mg dagelijks als onderdeel van een evaluatie van meervoudige doses. Kinderen met cholestatische leverziekte werden behandeld met maximaal $0,2 \text{ mg/kg/dag}$ ($200 \mu\text{g/kg/dag}$) gedurende 4 weken. In totaal zijn er 2 SAE's gemeld; beide werden door de arts geacht geen verband te houden met het onderzoeksgeneesmiddel.

Patiënten met cholestatische leverziekten lijden aan een overmaat aan galzuren in de lever, resulterend in weefselbeschadiging. Een vaak gebruikte behandeling bij deze patiënten bestaat uit operatieve galdiversie, waardoor ongeveer 50% tot 100% van de enterohepatische circulatie van galzuren wordt onderbroken. Remming van IBAT met A4250, waarmee de enterohepatische circulatie van galzuren wordt onderbroken, is daarom een potentieel medisch alternatief voor chirurgie dat voor deze patiënten nuttig zou kunnen zijn als het effectief en veilig blijkt te zijn. Gegevens van de fase 2 studie laten de werkzaamheid van A4250 in het verlagen van s-BA concentraties en pruritus in zulke patiënten zien. Op basis van het werkingsmechanisme van een IBAT-remmer kan dunne ontlasting of diarree worden verwacht. In het pediatrische fase 2-onderzoek met 4 weken dagelijkse behandeling had echter slechts 1 patiënt na een enkelvoudige dosis lichte kortstondige diarree die niet terugkwam bij meervoudige toediening.

Contactpersonen

Publiek

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20
Göteborg 41346
SE

Wetenschappelijk

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20
Göteborg 41346
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een mannelijke of vrouwelijke patiënt met een klinische diagnose van PFIC type 1 of 2, die *6 maanden en *18 jaar oud is bij bezoek 1 en een lichaamsgewicht van meer dan 5 kg heeft
2. De patiënt moet een klinisch-genetische bevestiging van PFIC-1 of PFIC-2 hebben aan de hand van de identificatie van biallelische pathogene varianten in de ATP8B1- of ABCB11-genen
3. De patiënt moet verhoogde concentraties van s-BA hebben, meer bepaald een gemeten waarde van *100 *mol/l, berekend als het gemiddelde van 2 monsters die, voorafgaand aan de randomisatie, ten minste 7 dagen na elkaar zijn afgenomen (bezoek 1 en 2)
4. De patiënt moet een voorgeschiedenis van aanmerkelijke pruritus hebben en een door de verzorger gemeld waargenomen krabben in het eDiary in de 2 weken vóór de randomisatie
5. De patiënt en/of wettelijk voogd moet het informatie- en toestemmingsformulier (en instemmingsformulier) waar van toepassing ondertekenen. Patiënten die tijdens het onderzoek 18 jaar worden (of afhankelijk van het specifieke land meerderjarig worden), moeten opnieuw toestemming geven om aan het onderzoek te kunnen blijven deelnemen
6. Van patiënten wordt verwacht dat ze voor de duur van het onderzoek steeds dezelfde verzorger hebben
7. Verzoekers en leeftijdgeschikte patiënten (*8 jaar oud) moeten bereid en in staat zijn om een eDiary-hulpmiddel te gebruiken, zoals vereist door het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt met pathologische variaties van het ABCB11-gen die een volledig ontbrekend BSEP-eiwit voorspellen
2. Patiënt met een medische voorgeschiedenis of aanhoudende aanwezigheid van andere soorten leverziekte, waaronder, maar niet beperkt tot, de volgende ziekten:
 - a. Biliaire atresie van welke soort ook
 - b. Benigne recidiverende intrahepatische cholestase
 - c. Vermoedelijke of bewezen leverkanker of metastase in de lever bij beeldvormingsonderzoeken
 - d. Histopathologisch onderzoek op een leverbiopt wijst op een alternatieve, niet met PFIC verband houdende etiologie van de cholestase
3. Patiënt met een medische voorgeschiedenis van aanhoudende chronische diarree
4. Elke patiënt met een vermoedelijke of bevestigde kanker, behalve basaalcelcarcinoom
5. Patiënt met een medische voorgeschiedenis van chronische nierziekte met een verminderde nierfunctie en een glomerulaire filtratiesnelheid <70 ml/min/1,73 m²

6. Patiënt met een chirurgische voorgeschiedenis van verstoring van de enterohepatische circulatie (galwegscheidingsoperatie) binnen 6 maanden voorafgaand aan het begin van de screeningsperiode)
7. Patiënt heeft een levertransplantatie gehad of er is een levertransplantatie gepland binnen 6 maanden na randomisatie
8. Gedecompenseerde leverziekte, coagulopathie, voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ascites, spataderbloedingen en/of encefalopathie
9. Patiënt lijdt aan een andere ongecontroleerde, hardnekkige pruritische aandoening dan PFIC.
10. Patiënt die eerder is behandeld met een IBAT-remmer van wie de pruritus niet op de behandeling heeft gereageerd

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-09-2018
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	A4250
Generieke naam:	A4250

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-002338-21-NL

NCT03566238

NL63688.028.18