

Een multicenter, open-label, fase 3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid van dagelijkse orale toediening van 20 mg of 80 mg tafamidis meglumine (PF-06291826-83) [of 61 mg Tafamidis (PF-06291826-00)] aan proefpersonen met transthyretine-cardiomyopathie (ATTR-CM)

Gepubliceerd: 01-05-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Om bijkomende veiligheidsgegevens op lange termijn te verkrijgen voor tafamidis bij proefpersonen met transthyretinegerelateerde amyloïde cardiomyopathie (ATTR-CM). En om het onderzoeksgeneesmiddel, tafamidis, aan proefpersonen met ATTR-CM te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53130

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tafamidis - B3461045

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen, transthyretine cardiomyopathie (ATTR-CM)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATTR-CM, tafamidis, transthyretine amyloide cardiomyopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid gemeten door middel van:

- * Overlijden door alle oorzaken.
- * Voorvallen van tijdens behandeling optredende bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Andere eindpunten

- * Met cardiovasculaire oorzaken gerelateerde mortaliteit.
- * Frequentie van hospitalisatie door alle oorzaken.
- * Frequentie van hospitalisatie in verband met cardiovasculaire problemen (waaronder hartfalen, aritmie, myocardinfarct, beroerte en andere cardiovasculaire voorvallen).
- * Verandering ten opzichte van de basislijn bij elk bezoek, in de algemene score en de domeinscores op de Kansas City cardiomyopathie-vragenlijst (lichamelijke beperking, stabiliteit van de symptomen, symptomen, zelfredzaamheid, sociale beperking en kwaliteit van leven) en samengevatte domeinscores (functionele samenvatting en klinische samenvatting).

- * Classificatie volgens de New York Heart Association (NYHA) bij elk bezoek.
- * Verandering ten opzichte van de basislijn in body mass index/aangepaste body mass index bij elk bezoek.
- * Beoordeling van lichamelijke onderzoeken, gebruik van gelijktijdig toegediende medicatie, elektrocardiogrammen (ecg's), klinische laboratoriumtests, vitale functies bij elk bezoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pfizer ontwikkelt tafamidis, een oraal klein molecule, voor de behandeling van transthyretine-amyloïde ziekten. Transthyretinegerelateerde cardiomyopathie (ATTR-CM) doet zich voor wanneer transthyretine (ATTR) amyloïde fibrillen het myocardium infiltreren, wat leidt tot afzettingen van extracellulair amyloïde. Afzettingen van transthyretinefibrillen doet zich voor tussen de myocardiale cellen en produceert een verdikking en verstijving van het myocardweefsel. Deze infiltratie van het myocardium resulteert in diastolische dysfunctie die verergert naar beperkende cardiomyopathie, congestief hartfalen en uiteindelijk de dood.

Tafamidis is een nieuwe specifieke stabilisator van zowel wild-type als amyloïdogene varianten van ATTR. Tafamidis bindt zich aan ATTR aan de thyroxinebindingsplaatsen en remt de dissociatie van het ATTR-tetrameer, de snelheidsbeperkende stap in het amyloïdogene proces. De hypothese bestaat dat tafamide de progressie van ATTR-CM zou stoppen of vertragen en dat het daarom een ziektemodificerende behandeling biedt.

Doel van het onderzoek

Om bijkomende veiligheidsgegevens op lange termijn te verkrijgen voor tafamidis bij proefpersonen met transthyretinegerelateerde amyloïde cardiomyopathie (ATTR-CM). En om het onderzoeksgeneesmiddel, tafamidis, aan proefpersonen met ATTR-CM te leveren die 30 maanden geblindeerde behandeling hebben voltooid in protocol B3461028.

Onderzoeksopzet

Als de patient in onderzoek B3461028 tafamidis in een dosis van 20 mg of 80 mg (of mogelijk 40 mg) kreeg toegediend, krijgt de patient tafamidis nu in

dezelfde dosis toegediend. De dosis blijft geblindeerd.

Als de patient in onderzoek B3461028 aan placebo was toegewezen, wordt de patient willekeurig aan 20 mg of 80 mg tafamidis toegewezen. De kans dat de patient 20 mg tafamidis krijgt toegediend, is ongeveer 33% (1 op 3). De kans dat de patient 80 mg tafamidis krijgt toegediend, is ongeveer 67% (2 op 3).

Dit is een fase 3 open label long term uitbreidingsstudie voor de veiligheid op lange termijn, opgezet om bijkomende veiligheidsgegevens te verkrijgen voor tafamidis meglumine 20 mg en 80 mg (of tafamidis meglumine 61 mg waar verkrijgbaar) om proefpersonen te voorzien van tafamidis voor tot 60 bijkomende maanden, of tot de proefpersoon toegang heeft tot tafamidis voor ATTR-CM via voorschrift, welk daarvan zich het eerste voordoet. De studie zal ook sneller dan na 60 maanden beëindigd worden indien de sponsor de studie stopzet. De beslissing om proefpersonen terug te trekken voor overgang naar commercieel tafamidis zal door de sponsor genomen worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tafamidis is beschikbaar in zachte gelcapsules van 61 mg, deze moeten één maal daags worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Heel vaak (bij minstens 10% van de patiënten gemeld)

- o Vallen
- o Hartfalen
- o Dyspneu (kortademigheid)
- o Boezemfibrilleren (onregelmatige, snelle hartslag die symptomen als hartkloppingen kan veroorzaken)
- o Perifeer oedeem (vochtophoping, die meestal zwelling in de onderbenen veroorzaakt)
- o Vermoeidheid
- o Duizeligheid
- o Obstipatie

Uit een onderzoek waarbij 65 patiënten met ATTR-PN gedurende maximaal 18 maanden 20 mg tafamidis per dag ontvingen, is bekend geworden dat de volgende risico*s samenhangen met het gebruik van tafamidis bij patiënten met ATTR-PN.

Heel vaak (bij minstens 10% van de patiënten gemeld)

- o Diarree
- o Urineweginfectie * met symptomen als pijn of branderig gevoel tijdens het urineren of frequente behoefte om te urineren.
- o Pijn in de bovenbuik
- o Vaginale infecties bij vrouwen

Risico's van de onderzoeksprocedures:

- * Biopsie: De risico's van een biopsie kunnen onder meer bloeding, pijn en infectie zijn.
- * Bloedafname: kan flauwvallen, een ontsteking van de ader, pijn, blauwe plekken of een bloeding op de plaats van de prik veroorzaken. Er is ook een kleine kans op infectie.
- * ECG: De risico's van een ECG kunnen bestaan uit huidirritatie en huiduitslag door de gel die wordt gebruikt, of door het dragen en verwijderen van de stickers die worden gebruikt om de metingen uit te voeren.
- * Vragenlijsten: Een vragenlijst kan vragen bevatten die gevoelig liggen.
- * Scintigrafie: De hoeveelheid straling die men in het kader van dit onderzoek krijgt, is klein. Er gaat geen significant risico gepaard met deze totale hoeveelheid straling.
- * DNA- en/of RNA-tests: De genetische analyse is uitsluitend bedoeld voor het onderzoek en is geen medische test. De opdrachtgever en onderzoekers zullen maatregelen invoeren om de kans dat de resultaten uit dit onderzoek aan de preofpersoon gekoppeld kunnen worden, tot een minimum te beperken, maar er bestaat altijd een kleine kans dat informatie over uw deelname aan het onderzoek toch wordt bekendgemaakt.

Possible benefit:

Eersere resultaten toonden aan dat tafamidis mortaliteit door alle oorzaken en cardiovasculaire (CV) gerelateerde ziekenhuisopname verminderde, naast een betere functie en kwaliteit van leven vergeleken met placebo.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
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. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met TTR-gerelateerde amyloïde cardiomyopathie die 30 maanden studiebehandeling voltooid hebben in protocol B3461028.
2. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd document voor geïnformeerde toestemming dat aantoont dat de proefpersoon geïnformeerd is betreffende alle pertinente aspecten van de studie.
3. Proefpersonen die bereid en in staat zijn om de geplande bezoeken, het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere studieprocedures na te leven.
4. Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die een kind kunnen verwekken/krijgen, moeten ermee akkoord gaan om gedurende de hele studie en tot minstens 28 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling 2 zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken.

Vrouwelijke proefpersonen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn (d.w.z. die voldoen aan minstens 1 van de volgende criteria):

- * Een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan;
- * Medisch bevestigd falen van de eierstokken hebben; of
- * Postmenopausale status hebben bereikt, dat als volgt wordt gedefinieerd: ophouden van regelmatige menstruaties gedurende minstens 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak en een serumniveau van het follikelstimulerend hormoon (FSH) hebben dat de postmenopausale staat bevestigt.

Alle andere vrouwelijke proefpersonen (inclusief vrouwen met tubaligatie) zullen beschouwd worden als zwanger te kunnen worden.

Additional for cohort B:

5. Documentation of the genetic testing for transthyretin amyloidosis
6. Documentation of diagnosis and criteria used for congestive heart failure and

presence of amyloid deposits in biopsy tissue, e.g. fat aspirate, salivary gland, median nerve connective tissue sheath, or cardiac

7.Documentation that primary (light chain) amyloidosis disease has been evaluated and ruled out (ie, original laboratory result, or copy)

8.Evidence of NYHA classification I, II, III, or IV

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Chronisch gebruik van diflunisal, TTR-stabilisator, tauroursodeoxycholaat, doxycycline, digitalis, patisaran, calciumkanaalblokkers, onderzoeksgeneesmiddel(en) of andere experimentele interventies, buiten tafamidis, onafhankelijk of als deel uitmakend van een studie binnen de 30 maanden voorafgaand aan registratie of inotersen binnen 6 maanden voorafgaand aan enrolment.
2. Gebruik van bepaalde niet-steroïde anti-ontstekingsgeneesmiddelen (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID's)
3. Lever- en/of harttransplantatie, of geïmplanteed toestel dat het hart mechanisch bijstaat.
4. Zwangere vrouwen (of die van plan zijn om zwanger te worden tijdens de studieperiode), vrouwen die borstvoeding geven, mannelijke proefpersonen met partners die momenteel zwanger zijn.
5. Die behandeling met calciumkanaalblokkers moeten beginnen.
6. Urine-incontinentie die chronische zelf-katheterisatie vereist.
7. Inbreuk op de naleving van de behandeling/ernstige schendingen van het protocol tijdens het uitvoeren van B3461028 waarvoor de proefpersoon verantwoordelijk was.
8. Proefpersonen die lid zijn van het onderzoekspersoneel van het centrum die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de studie en hun familieleden, andere personeelsleden van het centrum die anders onder de supervisie van de onderzoeker staan, of proefpersonen die werknemers zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van de studie.
9. Een andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of een afwijking in laboratoriumwaarden die het risico kan verhogen bij deelname aan de studie of bij de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of die de interpretatie van de studieresultaten kan bemoeilijken en die, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt zou maken voor opname in deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-01-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vyndaqel
Generieke naam:	Tafamidis meglumine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2022
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	ID
EudraCT	EUCTR2016-000868-42-NL
CCMO	NL58803.028.17