

Een onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en effecten op abnormale botvorming van het onderzoeksgeneesmiddel AZD0530 (saracatinib) bij patiënten met FOP

Gepubliceerd: 16-10-2019 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515186-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De drie belangrijkste uitkomstmaten en uitdagingen van deze proof-of-concept-studie zijn het bereiken van een afname van de HO-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56029

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STOPFOP

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra Zeneca,IMI EU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD0530, Fibrodyplasia ossificans progressiva, heterotopische ossificatie, saracatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling: het beoordelen van de veiligheid en effectiviteit van behandeling met AZD0530 op HO-vorming.

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek is:

Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

De objectieve verandering tussen de twee armen van de RCT in aantal nieuwe heterotopie botlesies zoals gemeten met [18F] NaF PET/CT

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen: het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD0530 en het verder beoordelen van de effectiviteit door functionele en andere radiologische / nucleaire beeldvormingseindpunten.

De secundaire uitkomstmaten zijn, samengevat:

1. De incidentie en ernst van bijwerkingen (AE)
2. De verandering in aantal nieuwe heterotopisch botlesies gemeten met [18F]

NaF PET/lage dosis CT van het hele lichaam gedurende twaalf maanden behandeling

tijdens open-label extensie van AZD0530 vergeleken met de eerdere placebo-arm van de RCT en vergeleken met de historische gegevens zoals van Clementia (NCT02322255)

3. Verandering in [18]F NaF PET, een beeldvormings biomarker, die zal worden uitgevoerd naast de lage dosis CT van het hele lichaam tussen het moment van inschrijving en na een behandeling van 6 en 12 maanden om de klinische werkzaamheid van de verbinding AZD0530 op grootte en lokalisatie van de osteogene activiteit te meten;

4. Verandering in functionele, klinische en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten, waaronder:

- a. de cumulatieve analoge gewrichtsbetrokkenheidsschaal voor FOP (CAJIS),
- b. de kwantitatieve gedetailleerde multi-gewricht beoordeling,
- c. de 36-item Short Form Health Survey (SF-36) en
- d. FOP Independent Activity of Daily Living (FOP I-ADL) geeft het effect van de verbinding AZD0530 op de algemene fysieke functie, opflakkingen (zoals gemeten door zwelling, pijn en andere kenmerken zoals gerapporteerd in de International Clinical Counsel (ICC) op FOP)

(https://www.ifopa.org/international_clinical_council_on_foparticle)

5. Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in biomarkers van botvorming en botresorptie in serum in de loop van de tijd, inclusief Total Procollagen Type 1 N-Terminal Propeptide (P1NP), Alkalisch Fosfatase (AF) nuchter cross-linked C-terminale telo -peptide van type I collageen (β CTX) en geselecteerde miRNA's

Een uitgebreide versie van de uitkomstmaten kan worden gevonden in sectie 8 van het protocol

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is een genetische, chronische en verwoestende ziekte die wordt gekenmerkt door ernstige heterotopie ossificaties (HO), ernstige contracturen en vroege mortaliteit. Er zijn nog geen goedgekeurde medicijnen. Ons STOPFOP-team (Paul Yu en Alex Bullock) identificeerde AZD0530 (saracatinib) als een krachtige, lage nanomolaire remmer van het ALK2-kinase. Het doel van deze fase 2A-studie is om de activerende mutaties in het ALK2-kinase die FOP veroorzaken, prevalentie 1 op 1,5 miljoen mensen, door de verbinding AZD0530 (saracatinib) opnieuw te gebruiken als een lage nanomolaire ALK2-kinaseremmer. AZD0530 heeft aangetoond heterotopische botvorming te voorkomen in een authentiek genetisch model van FOP. In vivo veiligheid van AZD0530 werd beoordeeld tijdens de werkzaamheidsexperimenten in het FOP-muismodel.

Deze gegevens ondersteunen het concept dat AZD0530 effectief zou kunnen zijn bij het remmen van ALK2-activiteit en HO bij patiënten met FOP. Als bewezen wordt dat het veilig en effectief is in klinische onderzoeken, zou AZD0530 een snel bruikbare therapie voor FOP zijn, met het significante voordeel van uitgebreide veiligheidsgegevens van meer dan 28 geregistreerde klinische onderzoeken met AZD0530 waarbij ongeveer 608 proefpersonen (187 gezonde vrijwilligers en 421 patiënten met vergevorderde kankers) betrokken waren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515186-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De drie belangrijkste uitkomstmaten en uitdagingen van deze proof-of-concept-studie zijn het bereiken van een afname van de HO-botvorming, een afname van het aantal "flare-ups" van de ziekte en om de progressie van door FOP geïnduceerde contracturen te voorkomen. Een succesvolle studie zou leiden tot een grotere fase 2b- of fase 3-studie en potentiële licenties. Het toekomstige doel van het consortium op de lange termijn is het ontwikkelen van veilige en effectieve farmacotherapiën voor patiënten met FOP, inclusief het gebruik van dergelijke medicijnen op het moment van chirurgische behandeling van invaliderende contracturen om de trauma / chirurgisch geïnduceerde HO-recidief en exacerbatie te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2a-studie, opgezet als een Europese multicenter 6-maands dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde trial (RCT) van AZD0530 versus placebo, gevolgd door een testperiode van 12 maanden waarin een open-label AZD0530-behandeling zal worden vergeleken met historische controlegegevens zoals van de Clementia Natural History Study (of additionele historische gegevens). Bovendien zal de open-label extensiegroep die volgde na de placebo-arm van de RCT worden vergeleken met de placebo-arm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd om AZD0530 100 mg eenmaal daags te krijgen of gematchte placebo, oraal ingenomen gedurende de eerste 6 maanden, onmiddellijk gevolgd door een open-label extensie waarin alle patiënten AZD0530 100 mg (=twee tabletten van 50mg) eenmaal daags orale dosis ontvangen voor een verdere 12 maanden. >>Extended extension study: Er is een derde studieperiode toegevoegd voor de patiënt die na afloop van de uitgebreide studie wil doorgaan met de studiemedicatie, in het geval ze er baat bij hebben. Dit is in overeenstemming met het Helsinki-protocol, in afwachting van de definitieve studieresultaten. Hun controle bezoek valt voortaan samen met de halfjaarlijkse controles van de gebruikelijke zorg in het ziekenhuis. De derde onderzoeksperiode eindigt wanneer de veiligheid en werkzaamheid van de onderzoeksmedicatie niet langer kan worden gegarandeerd of wanneer andere vergelijkbare goede medicatie beschikbaar is.>

Inschatting van belasting en risico

- Kans op bekende/onbekende bijwerkingen studiemedicatie
- Venapunctie: blauwe plek, infectie, flauwvallen, bij onjuist gebruik: lokale ziekteactiviteit (daarom uitvoering door anesthesioloog met ervaring bij FOP)
- Stralingsbelasting PET/CT

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek moet een proefpersoon voldoen aan de volgende criteria:

1. Man of vrouw met de leeftijd van 18-65 jaar met een klinische diagnose van FOP bij screening, inclusief congenitale malformatie van de grote tenen en een verloop met heteropische ossificatie en bevestigd middels ACVR1 genotypering.
 - a. vrouwelijke proefpersonen die kinderen zouden kunnen krijgen moeten een hoog-effectief anticonceptivum gebruiken zoals beschreven in sectie 5.4 van het protocol in combinatie met condoom/diafragma/cervicale caps met spermicide vanaf het begin van de studie tot 4 weken na de laatste dosis van het medicament, behalve wanneer zij niet seksueel actief zijn, zoals beschreven in sectie 5.4 van het protocol.
 - b. Mannelijke proefpersonen moeten geen seks met het oog op voortplanting hebben met vrouwen die kinderen zouden kunnen krijgen vanaf start van de studie tot 4 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie door hoog-effectieve anticonceptie te gebruiken. Mannelijke proefpersonen met zwangere partners moeten gedurende de studie en 4 weken daarna een conoom gebruiken. Zij mogen geen sperma doneren in die periode.

2. Deelnemers moeten de informatie over de studie kunnen begrijpen en deze kunnen voltooien en de toestemmingsverklaring tekenen. Zij moeten de

ziekenhuisbezoeken die bij de studie horen kunnen voltooien en aan de studievereisten voldoen. Zij moeten de onderzoeken zoals in het protocol beschreven moeten kunnen ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan onderstaande criteria voldoen, mogen niet meedoen aan het onderzoek:

1. Niet bereid zich strikt te houden aan de reproductieve beperkingen zoals gedefinieerd in paragraaf 5.4
2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (vanaf de tijd 3 maanden voorafgaand tot 4 weken na voltooiing van deelname aan de studie)
3. De aanwezigheid van een significante bijkomende ziekte of geschiedenis van een significante ziekte zoals hart-, ademhalings-, nier-, reumatologische, neurologische, psychiatrische, endocriene, metabole, lymfatische ziekte of infectieziekte, die de resultaten van het onderzoek kunnen verstoren of een extra risico kunnen vormen aan de patiënt;
4. Bewijs van actieve bloedingen (inclusief hematurie of hematochezie), acute of chronische gastro-intestinale aandoeningen, inflammatoire darmaandoeningen of mucositis
5. Maligne ziekte / kanker die in de afgelopen 3 jaar moet worden behandeld (behalve enkele primaire niet-melanoom huidkanker);
6. Ernstig verminderde nierfunctie gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml / min / $1,73$ m² berekend door de MDRD;
7. Tonen van ongecontroleerde diabetes mellitus met een HbA1C $> 9\%$;
8. Significante virale ziekte of actieve infecties bij screening of randomisatie; Proefpersonen hadden op het moment van screening of randomisatie geen subacute of acute koorts van $> 101^{\circ}\text{F}$
9. Bewijs van verlengd QT-interval bij screening of randomisatie (gedefinieerd als QTc van > 450 ms). Of bekend congenitaal lang-QT-syndroom.
10. Neutropenie gedefinieerd als een absoluut aantal neutrofielen van <1500 / μl ,
11. Trombocytopenie gedefinieerd als aantal bloedplaatjes $<100 \times 10^3$ / μl ,
12. Huidige bloedstolling of bloedingsstoornis, of aanzienlijk abnormale INR-protrombinetijd of gedeeltelijke tromboplastinetijd bij screening, of klinisch significante afwijkingen in andere screeninglaboratoria, waaronder significante afwijkingen in vitamine B12 of schildklierfunctietests zouden reden voor uitsluiting zijn.-
13. Abnormale leverfunctietestresultaten gedefinieerd als aspartaataminotransferase (AST) $> 2,0$ x bovengrens van normaal (ULN); alanineaminotransferase (ALT) $> 2,0$ x ULN; en / of totale bilirubine $> 1,5$ x ULN;
14. Bekende allergie of intolerantie voor AZD0530 of andere hulpstoffen die in de geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt.;
15. Gelijktijdige deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek of

een niet-interventioneel onderzoek met beeldvormende maatregelen of invasieve procedures (bijvoorbeeld verzameling van bloed- of weefselmonsters); Deelname aan het FOP Connection Registry (www.fopconnection.org) of andere studies waarin patiënten ingevulde studie-vragenlijsten is mogelijk.

16. Behandeling met een ander onderzoek of geneesmiddel dat de HO-vorming en de interpretatie van het onderzoeksgeneesmiddel in de afgelopen 90 dagen zou kunnen beïnvloeden

17. Huidig gebruik of geschiedenis van regelmatig alcoholgebruik van meer dan 14 eenheden / week (6 glazen 13,0% wijn (175 ml), 6 pinten 4,0% pils of bier (568 ml), 5 pinten 4,5% cider (568 ml) of 14 glazen van 10,0% sterke drank (25 ml) binnen 6 maanden na screening.

18. Huidige actieve metabole botziekte, anders dan FOP

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-08-2020
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Saracatinib
Generieke naam:	Saracatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2024
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	ID
CTIS	CTIS2024-515186-33-00
EudraCT	EUCTR2019-003324-20-NL
CCMO	NL71401.029.19