Een adaptief, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van VX-147 bij volwassen en pediatrische proefpersonen met APOL1-gemedieerde proteïnurische nierziekte

Gepubliceerd: 07-06-2022 Laatst bijgewerkt: 06-04-2024

• Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-147 om proteïnurie te verminderen• Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-147 op de nierfunctie zoals gemeten aan de hand van de eGFR-helling

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56156

Bron
ToetsingOnline

Verkorte titel
VX21-147-301

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening
APOL1-gemedieerde proteïnurische nierziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals
Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2/3, VX-147

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

• Procentuele verandering in UPCR ten opzichte van de uitgangswaarde in week 48 (beoordeeld bij de IA)

• eGFR-helling (met >=48 weken eGFR-gegevens beoordeeld bij de IA en minstens 2 jaar eGFR-gegevens beoordeeld bij de eindanalyse)

Secundaire uitkomstmaten

• Tijd tot samengesteld klinisch resultaat van een aanhoudende daling van >=30% ten opzichte van de uitgangswaarde in geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), het begin van nierziekte in het eindstadium (ESKD; d.w.z. onderhoudsdialyse gedurende >=28 dagen, niertransplantatie, of een aanhoudende eGFR van <15 ml/min/1,73 m2) of overlijden. (Aanhoudend wordt gedefinieerd als bevestiging door een tweede meting na >=28 dagen) (beoordeeld bij de eindanalyse)

• Veiligheid en verdraagbaarheid op basis van bijwerkingen (AE*s), klinische laboratoriumwaarden (d.w.z. hematologie, serumchemie, stollingsonderzoeken, urineonderzoek), standaard 12-afleidingen-ecg*s en vitale functies

• Plasma PK-parameters van VX-147

• Om de aanvaardbaarheid van VX-147 bij pediatrische proefpersonen te evalueren

• Aanvaardbaarheid van tabletformulering van VX-147 bij pediatrische

proefpersonen die gebruiken het gemaksdomein van

deBehandelingstevredenheidsvragenlijst voor Medicatie (TSQM) Versie 1.4

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het apolipoproteïne L1 (APOL1)-gen komt tot expressie in meerdere organen bij mensen, waaronder de
lever en nier.1,2 De biologische functie van APOL1 is bescherming tegen parasitaire infecties
(Trypanosoma brucei brucei [T. b. brucei]).3 APOL1 wordt aan endocytose onderworpen door T. b. brucei en
getransporteerd naar lysosomen, waar het in het lysosomale membraan wordt ingebracht en poriën vormt die leiden
tot zwelling en dood van parasieten.4 Van APOL1 is aangetoond dat het de progressie van chronische nieren stimuleert
ziekte (CKD), inclusief interferon-geïnduceerde nefropathie, humaan immunodeficiëntievirus
nefropathie, lupus-nefritis, focale segmentale glomerulosclerose en andere vormen van niet-diabetische
nierziekte.2, 5-8 Er zijn 2 mutaties van APOL1 genaamd G1 en G2. G1 codeert voor een gecorreleerd
paar niet-synonieme aminozuurveranderingen (S342G en I384M), G2 codeert voor een 2 aminozuur
deletie (N388del:Y389del) nabij de C-terminus van het eiwit, en G0 is de voorouder (laag risico)
allel.8 Deze APOL1-mutaties komen uitsluitend voor bij patiënten van Afrikaanse afkomst.
CKD die optreedt bij patiënten met 2 APOL1-mutaties wordt APOL1-gemedieerde nierziekte genoemd
(AMKD). Het mechanisme waarmee APOL1-mutaties bijdragen aan de ontwikkeling en progressie van nierziekte wordt verondersteld te wijten te zijn aan het porievormende vermogen.2, 5-7, 9 In de
nier wordt APOL1 tot expressie gebracht in podocyten, endotheelcellen (inclusief glomerulaire endotheelcellen).
cellen), en enkele tubulaire cellen.2, 9 Podocyt-specifieke expressie van APOL1 G1 of G2 (maar niet G0)
bij transgene muizen worden structurele en functionele veranderingen, waaronder albuminurie, verminderd
nierfunctie, afwijkingen van de podocyten en glomerulosclerose.10
Individuen van Afrikaanse afkomst hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een nierziekte, en de

nierziekte heeft een agressiever beloop met een afname tot nierziekte in het eindstadium (ESKD)
sneller dan bij individuen van niet-Afrikaanse afkomst.2, 5-8 Hoewel dit de eerste was
vermoedelijk te wijten aan ongelijkheden in de gezondheidszorg, toonden genoombrede associatiestudies aan
dat de aanwezigheid van 2 APOL1-mutaties tot 70% van de oorzaak van niet-diabetische nierziekte verklaart
ziekte.11 De aanwezigheid van G1/G1, G2/2 of G1/G2 leidt tot een 3 maal tot 17 maal groter risico op
ontwikkeling van nierziekte;12, 13 en als er een nierziekte optreedt, dan is dat 2 tot 3 keer 8, 14
groter risico op ESKD in vergelijking met mensen zonder 2 APOL1-mutaties. Het effect van de APOL1
mutaties kunnen in de kindertijd beginnen en presenteren zich vaak als behandelingsresistente proteïnurie.15, 16

Doel van het onderzoek

• Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-147 om proteïnurie te verminderen
• Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-147 op de nierfunctie zoals gemeten aan de hand van de eGFR-helling

Onderzoeksopzet

Dit is een adaptieve fase 2/3-studie van VX 147 bij proefpersonen met APOL1-gemedieerde proteïnurische nierziekte die is ontworpen om een dosis VX 147 te selecteren en de werkzaamheid en veiligheid van de geselecteerde dosis vast te stellen (Figuur 2 1). Proefpersonen, onderzoekers en de sponsor zullen blind zijn voor de behandelingsopdracht in fase 2 en fase 3.
In fase 2 zullen ongeveer 66 proefpersonen 1:1:1 worden gerandomiseerd om VX 147 15 mg eenmaal daags, VX 147 45 mg eenmaal daags of placebo te krijgen op een achtergrond van standaardzorg. Doses voor fase 2 werden geselecteerd op basis van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetische resultaten van eerdere en lopende klinische onderzoeken met VX-147. Nadat de laatste proefpersoon in fase 2 het bezoek van week 12 heeft voltooid, zal de onafhankelijke datamonitoringcommissie (IDMC) de UPCR-, veiligheids- en farmacokinetische gegevens in fase 2 beoordelen en een fase 3-dosis aanbevelen. Het is de bedoeling dat ongeveer 400 proefpersonen worden ingeschreven in fase 3.
Proefpersonen die zijn ingeschreven voordat de fase 3-dosis is geselecteerd en die de geselecteerde dosis of placebo hebben gekregen, zullen hun oorspronkelijke behandelingsopdracht geblindeerd voortzetten totdat de studie is voltooid. Proefpersonen die vóór de selectie van de fase 3-dosis waren ingeschreven en die de niet-geselecteerde dosis kregen, zullen op een geblindeerde manier overschakelen op de geselecteerde dosis, nadat de fase

3-dosis is bepaald.
Na dosisselectie zal er een tussentijdse analyse (IA) zijn wanneer ongeveer 290 proefpersonen met de VX-147 geselecteerde dosis of placebo 48 weken follow-up hebben voltooid, en er zal een definitieve analyse zijn bij voltooiing van de studie (d.w.z. wanneer de ingeschreven proefpersonen ten minste 2 jaar aan eGFR-gegevens hebben en er zich ongeveer 187 samengestelde klinische uitkomstgebeurtenissen hebben voorgedaan). Om de studie-integriteit te behouden, wordt de IA uitgevoerd door een onafhankelijke, niet-geblindeerde statisticus voor de IDMC. Bij de IA wordt het primaire eindpunt van procentuele verandering in UPCR ten opzichte van baseline in week 48 achtereenvolgens getest in de totale populatie en vervolgens, indien positief, in de FSGS-subgroep; als beide positief zijn, wordt de eGFR-helling getest in de totale populatie. Wanneer het onderzoek is voltooid, wordt een eindanalyse uitgevoerd voor het primaire eindpunt van de eGFR-helling en indien positief, wordt het secundaire eindpunt van tijd tot samengesteld klinisch resultaat getest.
Proefpersonen in fase 2 en fase 3 zullen worden gestratificeerd op basis van screening UPCR (>=1,5 g/g of <1,5 g/g) en screening eGFR (<45 ml/min of >=45 ml/min). Bovendien zullen proefpersonen in fase 3 worden gestratificeerd op basis van regio, het gebruik van natriumglucose-cotransporter2 (SGLT2)-remmers bij baseline en FSGS-diagnose (FSGS en niet-FSGS).
Alle proefpersonen zullen 28 (±7) dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een veiligheidsopvolgbezoek (SFUV) afleggen.
Proefpersonen die ESKD bereiken, stoppen met het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel, maar blijven in het onderzoek totdat het onderzoek is voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actief bestanddeel: VX-147 Activiteit: APOL1-remmer Sterkte en toedieningsweg: VX-147 15mg-tabletten of overeenstemmende placebotabletten voor orale toediening

Inschatting van belasting en risico

Risico*s in verband met VX147
De veiligheid van dit onderzoeksproduct is niet volledig vastgesteld. Sinds december 2021 is VX-147, het onderzoeksmiddel, onderzocht in verschillende onderzoeken. 229 deelnemers hebben het onderzoeksmiddel VX-147 gekregen (waaronder 213 gezonde deelnemers en 16 deelnemers met APOL1-gemedieerde FSGS), en VX-147 werd over het algemeen goed verdragen. FSGS (focale segmentale glomerulosclerose) is een ziekte waarbij littekenweefsel zich ontwikkelt op de kleine delen van de nieren die afval uit het bloed filteren.
De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij 2 of meer van 100 gezonde deelnemers in de onderzoeken zijn:
· Hoofdpijn: Komt voor bij 9 op de 100 deelnemers
· Diarree (dunne, waterige ontlasting): Komt voor bij 4 op de 100 deelnemers

· Misselijkheid (gevoel te moeten braken): Komt voor bij 2 op de 100 deelnemers

De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij 2 of meer van de 16 deelnemers met APOL1-gemedieerde FSGS in de onderzoeken zijn onder andere:
• Hoofdpijn: Komt voor bij 4 van de 16 deelnemers
• Rugpijn: Komt voor bij 3 van de 16 deelnemers
• Misselijkheid (gevoel te moeten braken): Komt voor bij 3 van de 16 deelnemers
• Afname van het bicarbonaat in het bloed (een stof die helpt om de zuurconcentratie in het bloed te handhaven): Komt voor bij 2 van de 16 deelnemers
• Diarree (dunne, waterige ontlasting): Komt voor bij 2 van de 16 deelnemers
• Duizeligheid: Komt voor bij 2 van de 16 deelnemers
• Brandend maagzuur: Komt voor bij 2 van de 16 deelnemers
• Vermoeidheid: Komt voor bij 2 van de 16 deelnemers

Risico*s van geneesmiddelinteractie (geneesmiddelen die met of tegen elkaar werken):
De combinatie van het onderzoeksmiddel en andere medicijnen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitamines kan schadelijk voor u zijn. Het is erg belangrijk dat u tijdens uw deelname aan het onderzoek uw onderzoeksarts vertelt over elk geneesmiddel, elk voedingssupplement, elke natuurlijke remedie en elke vitamine die u neemt en elke verandering van wat u neemt. Er kunnen bepaalde dingen zijn die u tijdens het onderzoek niet kunt eten of drinken.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Leidsevaart 20
Haarlem 2013 HA
NL

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Leidsevaart 20
Haarlem 2013 HA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd
Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De proefpersoon (of zijn wettelijk aangestelde vertegenwoordiger) ondertekent en dateert het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en, indien van toepassing, een instemmingsformulier.
2. Bereid en in staat om geplande bezoeken, behandelplan, studiebeperkingen (paragraaf 9.5), laboratoriumtests, anticonceptierichtlijnen en andere studieprocedures na te leven.
3. Proefpersoon heeft een APOL1-genotype van G1/G1, G2/G2 of G1/G2, verkregen met een door Vertex aangewezen klinische onderzoekstest.
4. Voor fase 2 moeten proefpersonen ten tijde van de test tussen de 18 jaar oud zijn
ondertekening ICF en 65 jaar bij Screening, inclusief. Voor fase 3, onderwerpen moet tussen de 12 jaar en 65 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de ICF
jaar bij Screening, inclusief. Tot ongeveer 15% van het totaal
het aantal geplande vakken voor inschrijving kan >61 tot <=65 jaar zijn
leeftijd.
5. Een BMI van 18,0 tot en met 40,0 kg/m2 en een totaal lichaamsgewicht >=40 kg.
6. Een UPCR van >=0,7 g/g en <10 g/g in de eerste ochtendruimte op basis van het gemiddelde van 3 metingen verzameld op 3 afzonderlijke dagen binnen een periode van 7 dagen, tijdens de screeningperiode.
7. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) >=25 tot <75 ml/min/1,73 m2 op basis van de Modified Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-vergelijking zonder de rascorrectie voor
proefpersonen >=18 jaar op dag 1 en CKD-EPI40-vergelijking voor proefpersonen <18 jaar op dag 1.

8. Op een stabiele, maximaal getolereerde gelabelde dosis (minstens 4 weken voor screening) van een angiotensine-converterend-enzym (ACE)-remmer of angiotensine-receptorantagonist (ARB), tenzij gedocumenteerde intolerantie voor ACE-remmer/ARB.
9. Bloeddruk bij screening, gebaseerd op het gemiddelde van 3 metingen, van >=180 mm Hg (systolisch) of >=100 mm Hg (diastolisch).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van enige ziekte of klinische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen verwarren of een bijkomend risico zou kunnen vormen bij het toedienen van het/de onderzoeksgeneesmiddel(en) aan de proefpersoon. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, het volgende:
• Vaste orgaan- of beenmergtransplantatie
• Kanker, behalve plaveiselcelkanker, basaalcelkanker en stadium 0 cervicaal carcinoom in situ (elk ziektevrij gedurende de laatste 5 jaar)
• Klinisch significante en actieve bacteriële, virale, schimmel- of parasitaire infectie
• Klinisch significante leverziekte
• Aanhoudend alcoholmisbruik of ongeoorloofd drugsgebruik
• Elke aandoening die de absorptie van geneesmiddelen kan beïnvloeden (bijv. gastrectomie, gastro-intestinale chirurgie behalve appendectomie en cholecystectomie)
• Beroerte of hartinfarct binnen 6 maanden voor screening
2. Bewijs van FSGS met een andere bekende oorzaak dan APOL1-mutaties. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, het volgende:
• FSGS die gelijktijdig optreden bij toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze FSGS induceren, inclusief maar niet beperkt tot lithium, interferon en bisfosfonaten (bijv. pamidronaat), of FSGS die voorkomen bij een persoon die intraveneuze illegale drugs gebruikt op het moment van diagnose.
• FSGS die voorkomt bij een proefpersoon met bekende sikkelcelziekte.
• Bekende genetische mutatie anders dan APOL1 G1 of G2 die geassocieerd is met FSGS.
• Positieve serologie voor humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) of humaan immunodeficiëntievirus-2 (hiv-2).
3. Geschiedenis van diabetes mellitus.
4. Bekende onderliggende oorzaak van nierziekte volgens de mening van de onderzoeker, inclusief maar niet beperkt tot door biopsie bevestigde of vermoede gevallen van het volgende: lupus nefritis, niermyeloom, glomerulaire basaalmembraanziekte, membranoproliferatieve glomerulitis, polycystische nierziekte, sikkelcelziekte , diabetische nefropathie, HIV-nefropathie, auto-immuun-geïnduceerde nefropathie, amyloïdose, antifosfolipase A2-receptor-gemedieerde nefropathie, monoklonale gammopathie-gerelateerde

nierziekte, complement-gerelateerde glomerulonefritis, trombotische microangiopathie of hemolytisch-uremisch syndroom, Alport-syndroom, immunoglobuline A (IgA)-nefropathie, post streptokokkenglomerulonefritis, of acuut nierletsel in de afgelopen 3 maanden als de eGFR niet op het niveau van vóór het letsel is.
5. Abnormale laboratoriumwaarden bij screening die volgens de onderzoeker een risico vormen voor de veiligheid van de proefpersoon, of een van de volgende abnormale laboratoriumwaarden bij screening:
• Serumalbumine <1 g/dL
• Totaal bilirubine >=1,5 × bovengrens van normaal (ULN)
• Aspartaattransaminase (AST) of alaninetransaminase (ALAT) >=2 × ULN
• Hemoglobine < 10 mg/dL.
6. Risicofactoren voor Torsade de Pointes (bijv. familiair lang QT-syndroom, chronische hypokaliëmie, hartfalen) of gelijktijdige medicatie die het QT/QTc-interval verlengt of een voorgeschiedenis van hartaandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de risico lopen of de resultaten van het onderzoek kunnen verwarren.
7. Elke klinisch significante ECG-afwijking (zoals bepaald door de onderzoeker) of mediane QTcF van drievoudige standaard 12-lead ECG's >450 msec bij screening.
8. Positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-virus (HCV) RNA of positieve hiv-test tijdens screening.
9. Screening bloeddruk, gebaseerd op het gemiddelde van 3 metingen, van >=150 mm Hg (systolisch) of >=90 mm Hg (diastolisch), voor proefpersonen >=18 jaar oud en >=140 mm Hg systolisch en >=90 mm Hg diastolisch voor proefpersonen <18 jaar oud.
10. Zwangere of zogende vrouwelijke proefpersonen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening (serumtest) en dag 1 (urinetest).
11. Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke langer is, vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
12. Onvermogen om zich te houden aan de onderzoeksbeperkingen gedefinieerd in Sectie 9.5, inclusief beperkingen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel voor sterke CYP3A4-remmers of matige en sterke inductoren, cyclofosfamide, rituximab of hoge doses systemische corticosteroïden (>10 mg/dag prednison of prednison-equivalent).
13. Proefpersoon, of naast familielid of een verzorger van de proefpersoon, is de onderzoeker of subonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator of ander personeel dat direct betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek op die locatie. Een volwassene (van 18 jaar of ouder) die een familielid is van een onderzoeksmedewerker kan worden ingeschreven in het onderzoek op voorwaarde dat:
• De volwassene woont zelfstandig en woont niet bij de studiemedewerker; En
• De volwassene neemt deel aan het onderzoek op een andere locatie dan de locatie waar het familielid werkzaam is.
14. Bekende overgevoeligheid voor het geneesmiddel voor onderzoek of voor één

van de hulpstoffen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-02-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VX-147
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	28-10-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) Kamer G4-214 Postbus 22660 1100 DD Amsterdam 020 566 7389 mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) Kamer G4-214 Postbus 22660 1100 DD Amsterdam 020 566 7389 mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) Kamer G4-214 Postbus 22660 1100 DD Amsterdam 020 566 7389

	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO Datum:	06-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) Kamer G4-214 Postbus 22660 1100 DD Amsterdam 020 566 7389 mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) Kamer G4-214 Postbus 22660 1100 DD Amsterdam 020 566 7389 mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO Datum:	11-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam) Kamer G4-214 Postbus 22660 1100 DD Amsterdam 020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2021-004762-35-NL
CCMO	NL81273.018.22