

# De effecten van bosentan op morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met idiopathische longfibrose - een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, parallele groep, event driven, groep sequentiële fase III studie.

Gepubliceerd: 15-12-2006 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

De doelstelling van deze studie is aan te tonen dat bosentan verslechtering of dood bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) vertraagt.

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt          |
| <b>Type aandoening</b>      | Luchtwegaandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31629

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Gebruik van bosentan bij interstitiele longziekten  
BUILD-3

### Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

idiopatische longfibrose, verbindweefseling van de longen

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Actelion Pharmaceuticals

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** bosentan, event driven, fase III, idiopatische longfibrose

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Tijd tot aan het optreden van verslechtering van de ziekte of dood tot aan

BUILD 3 EOS.

Verslechtering van de ziekte wordt gedefinieerd als verslechtering van PFT\*s of acute verergering van de IPF.

1) Verslechtering van PFT\*s (bevestigd door twee tests met tenminste 4 weken ertussen) wordt gedefinieerd als het voorkomen van zowel:

- Vermindering vanaf de baseline  $\geq 10\%$  in FVC (absolute waarden, dat wil zeggen liters)

en

- Vermindering vanaf de baseline  $\geq 15\%$  in DLCO (absolute waarden, dat wil zeggen ml.mmHg  $\cdot$  min<sup>-1</sup>)

2) Acute verergering van IPF wordt gedefinieerd als:

Een onverklaarde snelle verslechtering van de toestand van de patiënt binnen 4 weken met een steeds grotere kortademigheid, waarvoor een ziekenhuisopname

noodzakelijk is en zuurstoftoediening van  $\geq 5$  liters/min om een stabiele  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$  of  $\text{PaO}_2 \geq 55$  mmHg (zeeniveau) of 50 mmHg (grote hoogte) te behouden.

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Het deel van patiënten bij wie ofwel een verslechtering van de ziekte of de dood optrad na 1 jaar.
- Verandering van de baseline tot 1 jaar in kwaliteit van leven, gemeten door middel van de SF-36 vragenlijst (individuele waarden en totale score)
- Verandering van de baseline tot 1 jaar in kwaliteit van leven, gemeten door middel van de EQ-5D vragenlijst.
- Transition dyspnea index (TDI) na 1 jaar.
- Tijd tot aan het optreden van een verslechtering van de ziekte tot BUILD 3 EOS.
- Tijd tot aan de dood tot BUILD 3 EOS.

### **Exploratieve eindpunten**

- Verandering van de baseline tot EOT en EOS van de patiënt in kwaliteit van leven gemeten door middel van de SF 36 vragenlijst (individuele waarden en totale score).
- Verandering van de baseline tot EOT en EOS van de patiënt in kwaliteit van leven gemeten door middel van de EQ-5D vragenlijst.
- Transition dyspnea index op EOT en EOS van de patiënt.
- Deel van de patiënten van wie de TDI met tenminste 1 eenheid is verbeterd na 1 jaar.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Idiopathische longfibrose (IPF), ook bekend als cryptogenic fibrosing alveolitis, is een klinisch verstoring welke tot het spectrum van interstitiële longziekten (ILD) behoort. IPF is een progressieve ziekte die door de aanwezigheid van een histologisch patroon van gebruikelijke tussenliggende longontsteking (UIP) wordt gekenmerkt bij chirurgische longbiopsie. IPF werd beschouwd als een chronische ontstekingsziekte resulterend in parenchymatische fibrose. Nochtans, suggereert recent beschikbare informatie een mechanisme van abnormale wond genezing, met progressieve extracellulaire matrix accumulatie, verminderde fibroblast-myoblastcel cel dood, continue epitheliale cel apoptoses en abnormale re-epithelialisering. Progressieve fibrotisering in het interstitiële gebied van de longen leidt tot verminderde longfunctie en verminderde gasuitwisseling.

Het begin van symptomen is gewoonlijk geleidelijk en de patiënten klagen van niet-productieve hoest, kortademigheid die eerst tijdens inspanning voorkomt en later in rust. Cyanose, cor pulmonale, en perifeer oedeem kunnen in de late fase van de ziekte worden waargenomen.

Er zijn geen therapieën welke aangetoond hebben om de overleving of de levenskwaliteit voor patiënten met IPF te verbeteren en er zijn geen geregistreerde therapieën. De huidige behandeling is nog gebaseerd op de vroegere veronderstelling dat IPF een ontstekingsproces is met het gelijktijdig remodelleren van de long door fibrose. Derhalve impliceert het anti-inflammatoire therapie, met inbegrip van corticosteroiden (b.v., prednisone, prednisolone), immunosuppressiva/cytotoxische agenten (b.v., azathioprine, cyclophosphamide) of een combinatie van beiden. Nochtans, vanwege het marginale voordeel en de ernstige bijwerkingen van de huidige therapie, samen met nieuwe inzichten in de pathogenese van IPF, is er een belangrijke behoefte aan nieuwe therapeutische benaderingen.

## Doel van het onderzoek

De doelstelling van deze studie is aan te tonen dat bosentan verslechtering of dood bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) vertraagt.

## Onderzoeksopzet

Prospectieve, gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, parallele groep, placebogecontroleerde, event driven, groep sequentiële fase III superioriteitsstudie.

De BUILD-3 studie wordt opgezet om de effectiviteit en veiligheid te beoordelen van bosentan 125mg tweemaal daags in patiënten met IPF. Patiënten die in aanmerking komen willekeurig verdeeld om bosentan of placebo te

ontvangen (2: 1, bosentan: placebo). Er is momenteel geen geneesmiddel wat is goedgekeurd voor de behandeling van IPF. Minstens 390 patiënten zullen worden geïnccludeerd.

De dubbelblinde behandelingsperiode is van variabele duur. De patiënten worden gevraagd voor een Einde Studiebezoek worden verzocht wanneer 131 events zijn waargenomen. Twee tussentijdse effectiviteits analyses worden gepland. Een extra interim effectiviteitsanalyse bij 75% van de events en futiliteitsanalyse bij 50% en 75% van de events.

De patiënten worden gevolgd tot het BUILD-3 Einde Studiebezoek en gedurende de 28 dagen na de beëindiging van de studiemedicatie. Als de patiënt een gedocumenteerde verslechtering van de ziekte heeft dient de onderzoeker de dubbelblinde studiemedicatie permanent te stoppen.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Bosentan 62.5 mg tweemaal daags oraal voor een periode van 4 weken gevolgd door de streefdosering van 125 mg tweemaal daags (62.5 mg twee maal daags als lichaamsgewicht < 40 kg). Of Placebo Op elk ogenblik en vanwege verdraagzaamheid, kan de dubbelblinde studie medicatie naar een dosis van 62.5 mg tweemaal daags worden verlaagd.

### **Inschatting van belasting en risico**

Bij screening zullen de patiënten de volgende onderzoeken krijgen: een volledig lichamelijk onderzoek, longfunctie testen, arteriële bloedgas analyse en laboratorium onderzoek. Een elektrocardiogram (ECG) en een HRCT scan zullen alleen worden gedaan indien deze niet in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie zijn gedaan. Een zwangerschaps test voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt maandelijks uitgevoerd tot aan 3 maanden na het einde van de behandeling.

Risico's ,et betrekking tot de deelname, i.e. het gebruik van bosentaan zijn abnormale leverfunctie testen en voorbijgaande lage hemoglobine waarden. Daarom zullen alle patiënten maandelijks bloedonderzoek krijgen waarbij de leverfunctie wordt gemonitord.. Hemoglobine wordt maandelijks bepaald tot en met maand 4 en daarna elke 4 maanden tot aan het einde van de studie. Er is een risico op pijn of blauwe plekken als gevolg van de bloedafnames.

Elke 4 maanden zal de patient het ziekenhuis bezoeken voor een lichamelijk onderzoek, leverfunctie testen en bloedafname.. Zie ook protocol pagina 22, Visit and Assessment Schedule.

Er is geen garantie dat patienten direct voordeel hebben van dit onderzoek. De informatie die in de loop van dit onderzoek wordt verkregen zal misschien kunnen bijdragen tot grotere kennis over de ziekte en kan nuttig zijn bij het kiezen van medicatie voor behandeling in de toekomst. Afgezien van individueel voordeel zal de kennis die uit deze studie wordt verkregen wellicht bijdragen tot informatie waardoor het gebruik van deze of soortgelijke medicatie wordt toegestaan voor toekomstige behandeling van patiënten met IPF.

## Contactpersonen

### Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbestrasse 16  
CH-4123 Allschwil  
Zwitserland

### Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbestrasse 16  
CH-4123 Allschwil  
Zwitserland

## 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)

- Ondertekende geïnformeerde toestemming.
- Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder (vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten chirurgisch gesteriliseerd zijn of een betrouwbare methode van contraceptie gebruiken).
- Aangetoonde diagnose van IPF volgens ATS/ERS richtlijn, van < 3 jaar, met chirurgische longbiopsie.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Interstitiële longziekte als gevolg van aandoeningen anders dan IPF.
- Aanwezigheid van uitgebreide honingraatvorming (HC) op baseline hoge resolutie CT-scans (HRCT). De patiënt wordt niet toegelaten tot BUILD 3 als de HC betrekking heeft op meer dan 5 % van het parenchym in 3 of meer van de 6 zones (dat wil zeggen de rechter en linker long, gezien op het niveau van de tracheale carina, de onderste longaderen, en 1 cm boven de bovenkant van het middenrif), ongeacht of dit unilateraal of bilateraal is.
- Ernstige bijkomende aandoening waardoor de levensverwachting beperkt wordt (< 1 jaar).
- Ernstig restrictief longlijden: geforceerde vitale capaciteit (FVC) < 50% voorspeld, of FVC < 1,2 liter.
- Diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DLCO) < 30% voorspeld.
- Residuaal volume \* 120% voorspeld.
- Obstructief longlijden met geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)/FVC < 0,65.
- Aangetoonde aanhoudende verbetering van de IPF van de patiënt tot 12 maanden voor de randomisatie met of zonder op IPF gerichte behandeling.
- Recente pulmonale infectie of infectie van de bovenste luchtwegen (tot 4 weken voor de randomisatie).
- Acute of chronische stoornis (maar geen dyspnea) die het vermogen om aan de eisen van het onderzoek te voldoen beperkt (bijvoorbeeld longfunctietests).
- Chronisch hartfalen met NYHA klasse III/IV of bekende linker ventriculaire ejectiefractie < 25%.
- ALT/SGPT en/of AST/SGOT > 1,5 keer de bovengrens van het normale bereik (ULN).
- Gemiddelde tot ernstige leverfunctiestoornis, dat wil zeggen Child-Pugh score B of C.
- Serumcreatinine ≥ 2,5 mg/dl (221 μmol/l) of chronische dialyse.
- Hemoglobineconcentratie < 75% van de ondergrens van het normale bereik.
- Systolische bloeddruk < 85 mmHg.
- Zwangerschap of borstvoeding.
- Actuele afhankelijkheid van drugs of alcohol.
- Chronische behandeling met de volgende geneesmiddelen die worden voorgeschreven voor IPF (binnen 4 weken vanaf randomisatie):
  - Orale corticosteroiden (> 20 mg/dag prednison of een equivalent daarvan),
  - Immunosuppressieve of cytotoxische geneesmiddelen,
  - Antifibrotische geneesmiddelen waaronder pirfenidone, D-penicillamine, colchicine, TNF alfa blokker, imatinib, interferon gamma, cyclofosfamide, azathioprine,
  - Chronisch gebruik van N-acetylcysteine (voorgeschreven voor IPF).
- Orale antistollingsmiddelen anders dan die nodig zijn bij een veneuze of arteriële trombose.
- Behandeling met glibenclamide (glyburide) en calcineurine-inhibitoren (cyclosporine A, tacrolimus) tot 1 week voor de randomisatie.
- Behandeling met een endothelin receptor antagonist tot 3 maanden voor de randomisatie.
- Deelname aan de BUILD 1 trial.
- Behandeling met een andere onderzoeksmedicatie tot 3 maanden voor de randomisatie of geplande behandeling.
- Bekende overgevoeligheid voor bosentan of voor een van de bindmiddelen.

# 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: | 10-04-2007            |
| Aantal proefpersonen:   | 5                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Tracleer                                         |
| Generieke naam: | bosentan                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-12-2006                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-03-2007                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |



|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-11-2007                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 17-04-2008                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-04-2008                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 26-06-2008                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 10-07-2008                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 27-04-2009                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 30-07-2009                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 25-08-2009                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 30-11-2009                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-12-2009                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 17-12-2009                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 18-01-2010                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## 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  | EUCTR2006-001183-24-NL |
| CCMO     | NL14521.078.06         |