

Een fase IIa, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar verschillende doses GLPG2222 bij deelnemers met Cystic Fibrosis die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie

Gepubliceerd: 14-02-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van 4 verschillende doses GLPG2222, eenmaal daags (q.d.) oraal toegediend gedurende 29 dagen bij volwassen deelnemers met CF die homozygoot zijn voor de F508del CFTR-mutatie. Secundaire doelstellingen:...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45460

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLPG2222CL202

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

mucoviscidose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galapagos NV

Overige ondersteuning: Galapagos NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystic Fibrosis, GLPG2222, Veiligheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid en verdraagbaarheid, beoordeeld aan de hand van de incidentie van bijwerkingen, maar ook verandering na verloop van tijd in gewicht, vitale functies, zuurstofsaturatie

door middel van pulsoximetrie, 12-afleidingen ECG, spirometrie en gegevens van klinische veiligheidslaboratoria.

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen vanaf baseline in de chlorideconcentratie in zweet

- Verandering vanaf baseline in percentage van de voorspelde waarde van FEV1
- Verandering vanaf baseline in het respiratoire domein van de CFQ-R

vragenlijst (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)

- PK-parameters van GLPG2222

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) is een autosomale recessieve genetische ziekte die wordt veroorzaakt door mutaties in de gencodering voor het CFTR-eiwit ('cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'), een cAMP-gereguleerd anionkanaal waarvan de expressie voornamelijk plaatsvindt bij het apicale plasmamembraan van

secretoire epitheelcellen. Er zijn meer dan 2000 mutaties geïdentificeerd in het CFTR-gen (CFTR), die in 6 klassen worden ingedeeld (klasse I-VI). De F508del-mutatie is wereldwijd verreweg de meest gebruikelijke CFTR-mutatie, met name bij de Kaukasische populatie. Ongeveer 80 tot 90% van de CF-patiënten in de Verenigde Staten en Europa hebben ten minste één kopie van deze mutatie op één allel, waarbij ongeveer de helft F508del-homozygoot is (d.w.z. de mutatie is aanwezig op beide allelen). De F508del-mutatie tast de CFTR-vouwing, stabiliteit bij het endoplasmische reticulum en het plasmamembraan, en chloridegating aan. De F508del-mutatie resulteert daarom in zeer weinig tot geen CFTR-eiwit in het apicale membraan. CFTR-dysfunctie resulteert in kleverige afscheidingen die moeilijk weg te krijgen zijn en invloed hebben op de meeste exocriene klieren, met name de alveesklier, darmen, lever en galwegen. Het merendeel van de morbiditeit en mortaliteit is echter het gevolg van dehydratatie van vocht op het luchtwegoppervlak en verstoorde slijmvliesreiniging in de luchtwegen, wat leidt tot cycli van bacteriële infectie, chronische ontsteking, bronchiëctasieën en een progressieve afname van de longfunctie. Er is een grote medische behoefte aan werkzame therapeutische methodes voor het behandelen van deelnemers met CF met de F508del-mutatie.

CFTR-modulatoren zijn verbindingen die zijn ontworpen om de gevolgen van CFTR-mutatie op eiwitexpressie en/of -functie te herstellen. Over het algemeen worden er 2 soorten kleine-molecule CFTR-modulatoren ontwikkeld: correctormoleculen die zijn ontworpen om de juiste eiwitvouwing te herstellen en betere oppervlakte-expressie mogelijk maken, en potentiatiormoleculen gericht op het verbeteren van de gatingfunctie van het chloridekanaal. Om een optimaal klinisch voordeel te behalen voor de F508del CF-populatie is een combinatie van een potentiator en corrector(en) nodig. GLPG2222 is een CFTR-corrector in ontwikkeling voor de orale behandeling van CF en vertegenwoordigt het tweede bestanddeel van een toekomstige combinatiebehandeling van potentiator/corrector(en) gericht op de F508del CF-populatie.

Doel van het onderzoek

De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van 4 verschillende doses GLPG2222, eenmaal daags (q.d.) oraal toegediend gedurende 29 dagen bij volwassen deelnemers met CF die homozygoot zijn voor de F508del CFTR-mutatie.

Secundaire doelstellingen:

Veranderingen in biomarkers van CFTR-activiteit beoordelen.

Veranderingen in ademhalingssymptomen beoordelen.

De farmacokinetiek (PK) van GLPG2222 beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase IIa, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelgroep ter beoordeling van 4 verschillende doses GLPG2222, eenmaal daags (q.d.) oraal toegediend gedurende 29 dagen bij volwassen mannelijke en vrouwelijke deelnemers met een bevestigde diagnose van CF en die homozygoot zijn voor de F508del CFTR-mutatie. In aanmerking komende deelnemers moeten gedurende ten minste 4 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel een stabiel co-medicatieregime hebben en ermee instemmen dit regime gedurende het onderzoek voort te zetten.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 4 weken (die ingaat als de deelnemer het informatie- en toestemmingsformulier [ICF] heeft ondertekend), een behandelingsperiode van 4 weken en een vervolgperiode van 2 weken. Ingeschreven deelnemers brengen bij de screening, op dag 1 (baseline), dag 15, dag 29 en bij de vervolgspraak (2 weken na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel) een bezoek aan het klinische onderzoekscentrum.

Het plan is om ongeveer 50 evalueerbare deelnemers opeenvolgend in te schrijven voor het onderzoek: de eerste 25 deelnemers worden ingedeeld in cohort A (d.w.z. deelnemers 1 tot en met 25) en de volgende 25 deelnemers worden ingedeeld in cohort B (d.w.z. deelnemers 26 tot en met 50). Deelnemers die deelnemen aan cohort A mogen niet deelnemen aan cohort B. In elke onderzoekscohort worden de deelnemers volgens een verhouding van 2:2:1 gerandomiseerd (willekeurig toegewezen) voor het ontvangen van:

- * Cohort A: eenmaal daags (q.d.) 50 mg GLPG2222, 100 mg GLPG2222 of placebo gedurende 29 dagen.

- * Cohort B: eenmaal daags (q.d.) 200 mg GLPG2222, 400 mg GLPG2222 of placebo gedurende 29 dagen.

Daarnaast kunnen deelnemers ervoor kiezen om deel te nemen aan het optionele subonderzoek, waarbij neusschraapsel wordt verzameld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met het onderzoeksmiddel GLPG2222/placebo: Cohort A: eenmaal daags (q.d.) 50 mg GLPG2222, 100 mg GLPG2222 of placebo gedurende 29 dagen. Cohort B: eenmaal daags (q.d.) 200 mg GLPG2222, 400 mg GLPG2222 of placebo gedurende 29 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Na enkele doses waren er in totaal acht tijdens de behandelingsperiode optredende bijwerkingen ('treatment-emergent adverse events' of TEAE's) in de samengevoegde placebogroep en in totaal 13 TEAE's in de gecombineerde GLPG2222-groepen. Hoofdpijn was de meest voorkomende TEAE in zowel de samengevoegde placebogroep (5/8) en in de gecombineerde GLPG2222-groepen (5/13). In de samengevoegde placebogroep waren twee meldingen van vermoeidheid.

Alle andere TEAE's werden slechts eenmaal gemeld bij elk van de behandelgroepen, respectievelijk. Na herhaalde dosering waren er in totaal 10 TEAE's in de samengevoegde placebogroep en 10 TEAE's in de gecombineerde GLPG2222-groepen. Hoofdpijn was de meest voorkomende TEAE in de placebogroep (4/10), alle andere TEAE's werden slechts eenmaal gemeld bij elk van de behandelgroepen, respectievelijk. Er was geen bewijs van een dosis-responsrelatie na enkele of herhaalde dosering.

Er zijn geen klinisch significante uitkomsten gemeld bij resultaten van lichamelijk onderzoek, vitale functies, veiligheidstests in klinische laboratoria, FEV1, ECG-morfologie of ECG-tijdsintervallen tot een dosering van 600 mg.

GLPG2222 voldoet niet aan de criteria voor een verbinding met groot potentieel risico op schade aan deelnemers, en wel om de volgende redenen:

- De verbinding is een kleine molecule, geen biological.
- GLPG2222 toont een gemiddelde kennelijke halfwaardetijd van 10 tot 16 uur.
- De verbinding vertoont geen grote soortspecifieke werking.
- GLPG2222 is niet gericht op adaptieve immuunsysteemdoelwitten, zoals bevestigd door de afwezigheid van relevante hematologische veranderingen en histopathologische resultaten bij de immuunorganen, tot het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect ('no observed adverse effect level' of NOAEL) in de 4 weken durende toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd volgens goede laboratoriumpraktijken (GLP).

Er is een grote medische behoefte aan werkzame therapeutische methodes voor het behandelen van deelnemers met CF met de F508del-mutatie.

Contactpersonen

Publiek

Galapagos NV

Generaal De Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
NL

Wetenschappelijk

Galapagos NV

Generaal De Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
NL

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)

Mannelijke of vrouwelijk deelnemer ≥ 18 jaar oud op de dag van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier.

- Een bevestigde klinische diagnose van CF en homozygoot voor de F508del CFTR-mutatie (gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt of het CF-register).
- Gewicht ≥ 40 kg tijdens de screeningsperiode.
- Stabiel co-medicatieregime van ten minste 4 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel en voortzetting van hetzelfde regime gedurende de duur van het onderzoek.
- FEV1 $\geq 40\%$ van wat als normaal is voorspeld voor de leeftijd, het geslacht en de lengte ten tijde van de screening (voor of na bronchodilatator).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van klinisch betekenisvolle instabiele of ongecontroleerde chronische ziekte die de deelnemer volgens de onderzoeker ongeschikt maakt voor opname in het onderzoek.

- Onstabiele pulmonale status of luchtweginfectie (waaronder rhinosinusitis) waarvoor een wijziging in de behandeling vereist is binnen 4 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.
- Noodzaak voor extra zuurstof gedurende de dag en > 2 l/minuut tijdens de slaap.
- Voorgeschiedenis van hepatische cirrose met portale hypertensie (bijv. tekenen/symptomen van splenomegalie, oesofageale varices, etc.).
- Gelijktijdig gebruik van eventuele sterke remmers of inductoren van CYP3A4 binnen 4

weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.

- Gebruik van CFTR-modulatortherapie (bijv. lumacaftor of ivacaftor) binnen 4 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.
- Gelijktijdig gebruik van CYP2C8-substraten binnen 4 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.
- Abnormale leverfunctietest bij de screening; gedefinieerd als aspartaataminotransferase (AST) en/of ALT en/of alkalinefosfatase en/of gamma-glutamyltransferase (GGT) $\geq 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN); en/of totaal bilirubine $\geq 1,5 \times$ de ULN.
- Geschatte creatinineklaring < 60 ml/minuut aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule bij de screening.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-05-2017
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	GLPG2222

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2016-004477-40-NL

NCTnumberpending

NL60454.018.17