

Een fase 3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek naar Voxelotor, oraal toegediend aan patiënten met sikkelcelziekte

Gepubliceerd: 28-03-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair: Het primaire doel is om het effect van voxelotor in vergelijking met placebo op de verbetering van hemoglobine te beoordelen. Secundair: De secundaire doelstellingen zijn om de effecten van voxelotor te beoordelen in vergelijking met placebo...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49079

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GBT440-031, Voxelotor, GBT-HOPE

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

bloedarmoede, sikkelcelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Global Blood Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Industry; Global Blood Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloedarmoede, GBT440, Genetisch, sikkelcelziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

primair

De primaire werkzaamheidsmaatstaaf is de Hb-reactie, gedefinieerd als de toename van Hb

vanaf de baseline met $> 1 \text{ g / dL}$ na 24 weken. Hb na 24 weken wordt bepaald door de gemiddelde waarde van Hb-niveaus in week 20 en week 24

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor werkzaamheid zijn als volgt:

- Verandering van baseline in hemoglobine in week 24
- Verandering en procentuele verandering ten opzichte van baseline bij hemolyse-metingen, inclusief ongeconjugerd bilirubine, absolute reticulocyt, reticulocyten%, en LDH in week 24
- Incidentie van ernstige anemische episodes ($\text{Hb} < 5,5 \text{ g / dL}$)
- Jaarlijkse incidentie van VOC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een fase 3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onder ... 1-05-2025

Sikkelcelziekte (SCD) is een erfelijke aandoening veroorzaakt door een puntmutatie in het α -globinegen wat leidt tot de vorming van sikkelhemoglobine (HbS). SCD komt hoofdzakelijk voor bij personen wiens voorouders afkomstig waren uit Afrikaanse landen beneden de Sahara, Spaans sprekende gebieden van het westelijk halfrond (Zuid-Amerika, het Caribisch gebied en Midden-Amerika), Saoedi-Arabië, India en mediterrane landen, waaronder Turkije, Griekenland en Italië. SCD is de meest voorkomende door een enkel gen veroorzaakte aandoening onder Afro-Amerikanen. Een primaire en verplichte manifestatie in de moleculaire pathogenese van SCD is de polymerisatie van zuurstofarm HbS en het daaruit voortvloeiende sikkelvormig worden van rode bloedcellen (RBC). SCD wordt gekarakteriseerd door hemolytische anemie en vaso-occlusie wat leidt tot progressieve eindorgaanschade met een klinisch verloop van levenslange pijn, invaliditeit en vroegtijdig overlijden.

Behandelingsstrategieën voor SCD hebben zich zeer langzaam ontwikkeld en de behandeling van SCD blijft een ernstige onbeantwoorde medische behoefte.

Hydroxyurea (HU) is de enige goedgekeurde behandeling voor SCD en wordt geïndiceerd om de frequentie van pijnlijke crises waarvoor een bezoek aan een medische instelling nodig is te verminderen; HU heeft echter een minimaal effect op de ernstige dagelijkse pijnlast. HU wordt beperkt door het bijwerkingenprofiel, slechte therapietrouw van de patiënt, variabele reacties van de patiënt en zorgen van toxiciteit op lange termijn. Naast behandeling met HU worden bloedtransfusies gebruikt bij deze patiëntenpopulatie om symptomatische anemie te verlichten en om bepaalde complicaties van SCD te voorkomen (met name cerebrovasculaire complicaties). Het tegengaan van sikkelvorming door bloedtransfusies brengt beperkingen met zich mee: de behandelingen zijn duur, niet uniform toegankelijk en gaan gepaard met risico's.

De enige curatieve behandeling is beenmergtransplantatie van een histocompatibele donor, een mogelijkheid die vanaf de jaren '90 van de vorige eeuw beschikbaar is, maar beenmergtransplantatie draagt aanzienlijke risico's met zich mee en wordt geassocieerd met een mortaliteitspercentage van ongeveer 5%. Ondanks de huidige standaardbehandeling, waaronder HU, bloedtransfusie en palliatieve therapie voor acute aanvallen, blijven patiënten met SCD lijden aan ernstige morbiditeit en premature mortaliteit.

Tot op heden zijn er geen geneesmiddelen goedgekeurd die specifiek en direct gericht zijn op HbS-polymerisatie, het onderliggende mechanisme van SCD. Bij sikkelcelziekte is er een grote on vervulde behoefte aan therapieën met een preventieve en mogelijk ziekte wijzigende werking (met een nieuw werkingsmechanisme).

Omdat oxyhemoglobine een krachtige remmer van HbS is, is allosterische modificatie van Hb om het deel oxyhemoglobine te vergroten een veelbelovende strategie om remming te bereiken van HbS in alle rode bloedcellen (RBC).

Eerdere experimentele geneesmiddelen en benaderingen (stopgezet vanwege slechte farmaceutische eigenschappen of off-target toxiciteit) hebben een experimenteel ontwerp ('Proof of Concept') voor de HB-modificatiebenadering gegeven door het aantonen van een toename van oxyhemoglobine, een afname van klinische biomarkers van hemolyse en een verbetering in de incidentie van vaso-occlusieve

crisis (VOC). Global Blood Therapeutics (GBT) heeft GBT440 ontwikkeld, een klein-molecuul allosterische modulator van Hb-zuurstofaffiniteit, voor de behandeling van SCD. GBT440 wordt oraal toegediend. Gegevens uit GBT440-001 fase 1/2-onderzoeken hebben bevestigd dat behandeling met GBT440 gedurende maximaal 90 dagen bij deelnemers met SCD resulteerde in een toegenomen Hb-zuurstofaffiniteit, snelle en aanhoudende verbetering van klinische hemolyse in overeenstemming met een remming van HbS-polymerisatie en aanvaardbare veiligheid en verdraagbaarheid bij toediening in het doelbereik van 20 tot 30% Hb-modificatie. Analyse en modellering van de blootstelling-responsrelaties van onderzoek GBT440-001 maakt dosesselectie van GBT440 mogelijk om te worden onderzocht in fase 3, waarbij ongeveer 20% tot 30% Hb-modificatie wordt gehandhaafd (met een hogere dosis die dit doel haalt bij een groter deel van de deelnemers).

Doel van het onderzoek

Primair:

Het primaire doel is om het effect van voxelotor in vergelijking met placebo op de verbetering van hemoglobine te beoordelen

Secundair:

De secundaire doelstellingen zijn om de effecten van voxelotor te beoordelen in vergelijking met placebo op:

klinische metingen van hemolyse

Lange termijn VOC-incidentie

Verkenkend

De verkennende doelstellingen zijn om de effecten te evalueren van voxelotor vergeleken met placebo op:

- Sick Cell Disease Severity Measure (SCDSM)
- EuroQol EQ-5D-5L-gezondheidsvragenlijst (EQ-5D-5L*)
- Clinical Global Impression of Change (CGIC) - Alleen groepen 1 en 2
- Incidentie en tijd tot eerste RBC-transfusie en post-baseline aanvang van VOC
- Aanwezigheid op School- en / of werk en het gebruik van opioïden tijdens de behandelingsperiode zoals vastgelegd via eDiary
- Metingen gerelateerd aan de pathofysiologie van SCD en de toepasbaarheid als farmacodynamische markers om te evalueren inclusief inflammatoire biomarkers (alleen Deel 1), nierfunctie en RBC-reologie
- voorspellende metingen van respons op voxelotor te beoordelen.

Veiligheid

De veiligheidsdoelstellingen zijn om de veiligheid van voxelotor te beoordelen vergeleken met een placebo op basis van bijwerkingen (AE, adverse event), klinische laboratoriumtests, lichamelijke onderzoeken en andere klinische metingen (bijv. staken van behandelingen door bijwerkingen en dosisverlagingen).

Farmacokinetiek

De farmacokinetische (PK) doelstelling is het beoordelen van de PK van voxelotor zoals geëvalueerd door populatie PK-analyse.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, parallelgegroepeerd, multicenter onderzoek met deelnemers in de leeftijd van 12 tot 65 jaar met SCD (HbSS of HbS*0 thal.)

dat wordt uitgevoerd in drie groepen met onderzoeksdeelnemers: groep 1, 2 en 3.

De belangrijkste doelen voor elke groep zijn:

Groep 1:

- * Dosisselectie: verschillende doseringen GBT440 voor verder onderzoek.
- * Definitieve bepaling van eindpunten voor metingen van door de patiënt gerapporteerde resultaten voor de belangrijkste populatieanalyse
- * Kwalificatie van elektronisch door de patiënt gerapporteerde resultaten (ePRO) voor de belangrijkste populatieanalyse

Groep 2:

- * Om naadloze overgang van groep 1 naar groep 3 mogelijk te maken door verder te gaan

met insluiting en gegevensverzameling in het onderzoek tijdens de behandelingsperiode

van groep 1 en gegevensanalyse (aangeduid als Groep 1 Analyse).

Groep 3:

- * Werkzaamheid en veiligheid vaststellen van GBT440 in de geselecteerde dosis. De definitieve reeks gegevensanalyses (aangeduid als 'belangrijkste populatie') omvat

- * Deelnemers groep 2

- * Toegewezen aan placebo

- * Toegewezen aan de geselecteerde dosis en

- * Alle deelnemers van groep 3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers die 1500 mg GBT440 krijgen, ontvangen vijf capsules of tabletten van 300 mg, eenmaal daags oraal toe te dienen; deelnemers die 900 mg GBT440 krijgen, ontvangen drie capsules of tabletten van 300 mg en 2 capsules of tabletten met placebo, eenmaal daags oraal toe te dienen. Deelnemers gerandomiseerd naar placebo ontvangen 5 capsules of tabletten met placebo, eenmaal daags oraal toe te dienen. Het onderzoeksmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Deelnemers in groep 1 moeten het onderzoeksmiddel 's ochtends innemen en mogen 4 uur vóór en 4 uur na inname van het onderzoeksmiddel geen maaltijden met een hoog vetgehalte nuttigen. Deelnemers van groep 2 en groep 3 kunnen het onderzoeksmiddel 's ochtends of 's avonds innemen, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip gedurende het onderzoek (deelnemers in groep 2 en groep 3 hebben geen voedingsrestricties/-vereisten).

Inschatting van belasting en risico

Klinische ervaring wijst erop dat GBT440 veilig is en goed wordt verdragen over een breed scala van doses en het zal naar verwachting een gunstig baten-risicoprofiel in dit voorgestelde onderzoek hebben bij patiënten met SCD. Deze ervaring is afkomstig van 11 klinische onderzoeken: een fase 1/2-onderzoek met gezonde deelnemers en deelnemers met SCD (GBT440-001), een fase 2-a-onderzoek met kinderen (GBT440-007), het verlengingsonderzoek (GBT440-024) en 8 klinische farmacologische onderzoeken (GBT440-002, GBT440-003, GBT440-004, GBT440-005, GBT440-008, GBT440-017, GBT440-018 en GBT440-019). Vanaf 30 september 2016 zijn in alle 11 onderzoeken in totaal 205 gezonde deelnemers, 47 volwassen deelnemers met SCD en 7 kinderen met SCD behandeld met een enkele dosis of meerdere doses GBT440. In de onderzoeken met meerdere doses waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn, rugpijn, pijn, diarree, vermoeidheid, hoesten, uitslag en sikkelcelanemie met crisis, met name graad 1 of graad 2 in ernst, en de meeste verdwenen zonder behandeling en zijn eenvoudig te controleren. De meest voorkomende aan de behandeling gerelateerde bijwerking (zoals beoordeeld door de onderzoeker) die optrad bij deelnemers met SCD was hoofdpijn in graad 1 of 2 (28% GBT440 en 36% placebo). Bij deelnemers met SCD werden alle ernstige (graad 3) bijwerkingen beschouwd als niet gerelateerd aan het onderzoeksmiddel maar als overeenkomend met gangbare klinische voorvallen bij deze patiëntenpopulatie. Er is geen bewijs van aan mechanismen gerelateerde toxiciteit (weefselhypoxie) zoals aangeduid door klinische observaties, vitale functies, ECG's, hematologische veranderingen of cardiopulmonale inspanningstest. De PK is evenredig met de dosis, met bewijs van hoge GBT440-selectiviteit voor Hb, zoals blijkt uit een hoge RBC: plasma/geneesmiddel-ratio. GBT440 resulteerde in een grote en aanhoudende afname van klinische metingen van hemolyse en een verbetering van anemie. Het resultaat in respons op de behandeling van GBT440-001 komt overeen met de remming van HbS-polymerisatie, hetgeen leidt tot afgenomen schade aan de rode bloedcellen, verbeterde levensduur van rode bloedcellen, minder ontstekingen en verbeterde zuurstofafgifte aan weefsels. Over het geheel genomen, ondersteunen de gegevens over veiligheid en respons op de behandeling tot nu toe verder onderzoek naar GBT440 als een mogelijke ziektewijzigende behandeling voor SCD.

Contactpersonen

Publiek

Global Blood Therapeutics, Inc.

171 Oyster Point Boulevard Suite 300

South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Global Blood Therapeutics, Inc.

171 Oyster Point Boulevard Suite 300
South San Francisco CA 94080
US

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. Mannelijke of vrouwelijke onderzoeksdeelnemers met sikkelcelziekte:
* Documentatie van genotype sikkelcelziekte (SCD, Sickle Cell Disease) (HbSS, HbSC, HbS* thalassemie of andere varianten van sikkelcelsyndroom) kunnen gebaseerd zijn op een voorgeschiedenis van laboratoriumonderzoek of moeten worden bevestigd door laboratoriumonderzoek tijdens screening
2. Deelnemers dienen ten minste 1 episode van VOC (vaso-occlusieve crisis) in de afgelopen 12 maanden te hebben gehad. Om in aanmerking te komen voor het onderzoek, wordt VOC gedefinieerd als een eerder gedocumenteerde episode van ACS ('acute chest syndrome') of acute pijnlijke crisis (waarvoor geen oorzaak werd gevonden anders dan VOC) waarvoor een voorgeschreven of door zorgverleners geadviseerd gebruik van pijnstillende middelen (analgetica) voor matige tot ernstige pijn vereist is (documentatie moet zijn vastgelegd in het medisch dossier van de patiënt voorafgaand aan screening)
3. Leeftijd van 12 tot 65 jaar
4. Hemoglobine (Hb) * 6,0 en * 10,5 g/dl tijdens screening

5. Absolute reticulocytentelling en % reticulocytentelling moet $> 1,5 \times \text{ULN}$ zijn tijdens screening
6. Voor deelnemers die hydroxurea (HU) gebruiken, moet de dosis HU (mg/kg) stabiel zijn gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan het ondertekenen van het toestemmingsformulier zonder verwachte dosisaanpassingen tijdens het onderzoek, naar het oordeel van de onderzoeker
7. Deelnemers moeten 75% naleving van ePRO-meting aantonen om te worden ingesloten (deelnemers krijgen een ePRO-apparaat gedurende ten minste 28 dagen tijdens screening; deelnemers die 60 tot 74% naleving aantonen, kunnen opnieuw worden gescreend met toestemming van de onderzoeker; opnieuw screenen is niet toegestaan voor deelnemers met $< 60\%$ naleving)
8. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd gebruiken zeer effectieve anticonceptiemethoden vanaf de start van het onderzoek tot 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel; mannelijke deelnemers zijn bereid een barrièremethode als anticonceptie te gebruiken, vanaf de start van het onderzoek tot 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel
9. Deelnemer heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming of instemming gegeven (het toestemmingsformulier moet beoordeeld en ondertekend zijn door elke deelnemer; in het geval van kinderen is zowel de toestemming van de wettelijk vertegenwoordiger of wettelijk voogd als de instemming van de deelnemer noodzakelijk)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Meer dan 10 VOC's in de afgelopen 12 maanden waarvoor een ziekenhuisbezoek, bezoek aan de spoedeisende hulp of kliniekbezoek nodig was
2. Vrouw die borstvoeding geeft of zwanger is
3. Patiënten die met regelmaat geplande bloedtransfusies krijgen (RBC, rode bloedcellen) (ook aangeduid als chronische, profylactische of preventieve transfusie) of een RBC-transfusie hebben gehad ongeacht de reden binnen 28 dagen voor ondertekening van het toestemmingsformulier
4. Ziekenhuisopname vanwege sikkelcelcrisis of andere vaso-occlusief voorval binnen 14 dagen voor ondertekening van het toestemmingsformulier (d.w.z. een vaso-occlusief voorval mag niet optreden binnen 14 dagen voorafgaand aan ondertekenen toestemmingsformulier)
5. Leverfunctiestoornis gekenmerkt door alanine-aminotransferase (ALT) $> 4 \times \text{ULN}$
6. Deelnemers met klinisch significante bacteriële of virale infectie, schimmelinfectie of infectie met parasieten waarvoor behandeling nodig is:
 - * Deelnemers met een acute bacteriële infectie die antibiotica nodig hebben moeten screening/insluiting uitstellen totdat de antibioticakuur afgerond is.
 - * Deelnemers met bekende actieve hepatitis A, B, of C of die positief testen op humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
7. Ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid bij het screeningsbezoek; berekend door het centraal laboratorium) $< 30\text{ml/min/1,732}$

of chronische dialyse

8. Voorgeschiedenis van maligniteit in de 2 jaar voorafgaand aan behandeldag 1 waarvoor chemotherapie en/of bestraling nodig is (met uitzondering van plaatselijke behandeling van non-melanoma huidkanker)

9. Voorgeschiedenis van onstabiele of verslechterende hart- of longziekte binnen 6 maanden voorafgaand aan de toestemming maar niet beperkt tot het volgende:

* Onstabiele angina pectoris of myocardinfarct of electieve coronaire interventie

* Congestief hartfalen waarvoor ziekenhuisopname nodig is

* Ongecontroleerde klinisch significante aritmieën

10. Elke aandoening die de opname van geneesmiddelen beïnvloedt, zoals een grote operatie van de maag of dunne darm (eerdere cholecystectomy is acceptabel)

11. Deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek naar een experimenteel middel (of medisch hulpmiddel) binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van datum van geïnformeerde toestemming, afhankelijk van welke langer duurt, of momenteel deelnemen aan een ander onderzoek naar een experimenteel middel (of medisch hulpmiddel)

12. Onvoldoende veneuze toegang zoals vastgesteld door de onderzoeker/personeel onderzoekslocatie

13. Medische of psychologische aandoening of gedragsstoornis die, naar het oordeel van de onderzoeker, de onderzoeksbevindingen of -naleving kan verstoren of geïnformeerde toestemming kan beletten

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:	23-02-2018

Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: GBT440
Generieke naam: Voxelotor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-03-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	09-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2019
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
EudraCT	EUCTR2016-003370-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03036813
CCMO	NL60453.018.17