

Een open-label vervolgonderzoek naar de langdurige werkzaamheid en veiligheid van A4250 bij kinderen met progressieve familiale intrahepatische cholestase type 1 en 2 (PEDFIC 2)

Gepubliceerd: 01-08-2018 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling (cohort 1)Aantonen van een blijvend effect van A4250 op galzuren in serum en pruritus bij kinderen met progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) type 1 en 2.Primaire doelstelling (cohort 2)Evalueren van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54766

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PEDFIC 2 (2191/0009)

Aandoening

- Lever- en galaandoeningen, congenitaal
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Progressieve Familiaire Intrahepatische Cholestase (PFIC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Albireo AB

Overige ondersteuning: Albireo AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: A4250, Kinderen, progressieve familiale intrahepatische cholestase, type 1 & 2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidseindpunten:

Europese Unie (EU) en de rest van de wereld: Verandering in galzuren in serum vanaf baseline na 72 weken behandeling.

VS: Verandering in pruritus, zoals geïndexeerd aan de hand van door de verzorger gemelde waargenomen krabben, vanaf baseline gedurende de behandelingsperiode, d.w.z. tot 72 weken, zoals gemeten aan de hand van een totaal gemiddelde van de wekelijkse gemiddelden van de slechtste dagelijkse krabscore met behulp van het Albireo 'observer reported outcome' (ObsRO)-instrument

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

De baseline wordt berekend vóór het begin van de behandeling met A4250. De secundaire eindpunten zijn:

- deel van de positieve pruritusbepalingen op het niveau van de patiënt gedurende de 72 weken durende behandelingsperiode met behulp van het Albireo ObsRO-instrument
- verandering in s-BA van baseline tot week 76

- deel van de individuele bepalingen met behulp van het Albireo

ObsRO-instrument die voldoen aan de definitie van een positieve

pruritusbepaling op het niveau van de patiënt tot week 70

- deel van de individuele bepalingen voor de middag met behulp van het

Albireo ObsRO-instrument die voldoen aan de definitie van een positieve

pruritusbepaling op het niveau van de patiënt tot week 72

- deel van de individuele bepalingen na de middag met behulp van het

Albireo ObsRO-instrument die voldoen aan de definitie van een positieve

pruritusbepaling op het niveau van de patiënt tot week 72

- Mortaliteit door welke oorzaak dan ook, aantal patiënten met biliaire

diversie-operatie of wachtlijstregistratie voor levertransplantatie. Deze

parameters worden afzonderlijk en samen geëvalueerd in week 24, 48, 72 en 76.

- Verandering in groei vanaf baseline tot week 24, 48, 72 en 76 na het begin

van de behandeling met A4250, gedefinieerd als de lineaire groeiachterstand

(lengte voor de leeftijd, gewicht voor de leeftijd, mid-arm omtrek en body mass

index [BMI] vergeleken met een standaardgroei-curve (Z-score, standaarddeviatie

[SD] van P50).

- Verandering in de aspartaataminotransferase

(AST)-tot-bloedplaatjes-verhoudingsindex (APRI)-score en fibrose-4 (Fib-4)

score vanaf baseline tot week 72

- Verandering in de PELD-score (pediatric end-stage liver disease: eindstadium

van leverziekte bij kinderen)/MELD-score (model for end-stage liver disease:

model voor eindstadium van leverziekte) vanaf baseline tot week 72.

- Verandering in het gebruik van medicatie tegen pruritus in week 24, 48, 72

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PFIC is een zeldzame, autosomale recessieve cholestatische leverziekte die naar schatting tussen de één op de 50.000 tot 100.000 kinderen treft die over de hele wereld worden geboren. PFIC vertegenwoordigt 10% tot 15% van de oorzaken van cholestase bij kinderen en 10% tot 15% van de indicaties voor levertransplantatie bij kinderen. Alle typen PFIC komen over de hele wereld voor en beide geslachten lijken in dezelfde mate te worden getroffen. De vaak voorkomende onderliggende pathogenese van PFIC bestaat uit verstoring van de galvorming en het galtransport door de lever heen [Jacquemin 2000]. De classificatie van PFIC heeft zich in de loop der jaren ontwikkeld. De vaakst gebruikte subclassificatie is PFIC type 1, 2 en 3, die gebaseerd is op het geassocieerde gen dat getroffen is en die hieronder in meer detail worden beschreven.

- PFIC, type 1: ook wel *de ziekte van Byler* of *eiwitdeficiëntie van familiale intrahepatische cholestase-1 (FIC1)* genoemd. Het FIC1-eiwit is gelegen in de canaliculaire membraan van hepatocyten en bevordert de verplaatsing van aminofosfolipiden van de buitenste naar de binnenste laag van de plasmamembraan van de hepatocyt. Het ATP8B1-gen codeert voor het FIC1-eiwit. Biallelische pathologische varianten in het ATP8B1-gen zijn geassocieerd met FIC1-disfunctie en worden klinisch geclassificeerd als PFIC type 1.
- PFIC, type 2: ook wel *het syndroom van Byler* of *deficiëntie van de galzoutexportpomp (BSEP)* genoemd. BSEP is een transporteiwit dat tot expressie wordt gebracht in de canaliculaire membraan van hepatocyten, en is de belangrijkste exporteur van galzuren. Het ABCB11-gen codeert voor het BSEP-eiwit. Biallelische pathologische variatie in het ABCB11-gen is geassocieerd met BSEP-disfunctie en wordt klinisch geclassificeerd als PFIC type 2.
- PFIC, type 3: wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het multigeneesmiddelresistentie-eiwit 3 (MDR3) als gevolg van mutaties in het ABCB4-gen. MDR3 is een fosfolipidetranslocase dat essentieel is voor fosfolipideafscheiding.

Ernstige pruritus komt vaak voor bij kinderen bij wie PFIC is vastgesteld. Jeuk (en het erop volgende krabben) is een aanmerkelijke morbiditeit voor deze patiënten en hun familie [Suchy 2007]. Er wordt een ernstigere mate van pruritus ondervonden in vergelijking met patiënten met andere vormen van leverziekte en met andere pruritische aandoeningen zoals atopische dermatitis [Murray 2011]. Bij patiënten met PFIC wordt op grond van een leverbiopsie canaliculaire cholestase en, later, het optreden van portale fibrose

aangetoond. Serumbiochemie wijst op cholestase met hyperbilirubinemie, verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT). De concentraties van galzuren in serum zijn zeer hoog, terwijl de yactiviteit van gammaglutamyltransferase (GGT) (met als uitzondering MDR3-varianten) en het cholesterolgehalte in serum [Hori 2010] normaal zijn. Symptomen van portale hypertensie en leverfalen zullen zich tijdens het verloop van de ziekte ontwikkelen [Davit-Spraul 2009; Alissa 2008]. De symptomen ontwikkelen zich vroeg; de mediane leeftijd bij het beginnen van de symptomen bedraagt 2 maanden, en 78% van de patiënten met PFIC presenteert zich met geelzucht [Pawlikowska 2010]. De levensbedreigende en uitputtende aard van PFIC wordt weerspiegeld door het feit dat de overleving bij de patiënten die niet hun toevlucht nemen tot een operatie 50% bedraagt op de leeftijd van 10 jaar, en bijna nul is op de leeftijd van 20 jaar. Ongeveer de helft van de patiënten met PFIC ondergaat een levertransplantatie [Davit-Spraul 2009], en behandelingsresistente pruritus is de voornaamste indicatie voor de chirurgische procedure *partiële externe biliaire diversie*, vooral bij patiënten met PFIC type 1 en 2.

PFIC is levensbedreigend en uitputtend. Momenteel is de behandeling voor PFIC palliatief en is er geen goedgekeurde farmaceutische behandeling voor gebruik bij PFIC. De therapeutische keuzen zijn beperkt tot niet-specifieke behandeling van de tekenen en symptomen van de ziekte, zoals voedingsondersteuning, preventie van vitaminedeficiënties en behandeling van extrahepatische kenmerken. Opties voor medische behandeling zijn onder meer het off label gebruik van ursodesoxycholzuur, rifampine, antihistaminica en naltrexon. Een minderheid van de patiënten reageert niet noemenswaardig en kortstondig op deze interventies. Biliaire diversie wordt gebruikt om via onderbreking van de enterohepatische circulatie de hoeveelheid systemische galzuren te verminderen en zo transplantatie te vermijden. Levertransplantatie wordt meestal alleen als optie beschouwd wanneer bij de patiënt medische behandeling en/of biliaire diversie is mislukt, en wanneer hij/zij leverfalen of aanhoudende ongecontroleerde pruritus heeft.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling (cohort 1)

Aantonen van een blijvend effect van A4250 op galzuren in serum en pruritus bij kinderen met progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) type 1 en 2.

Primaire doelstelling (cohort 2)

Evalueren van het effect van A4250 op galzuren in serum en pruritus bij patiënten met PFIC die ofwel (1) niet voldoen aan de geschiktheidscriteria voor onderzoek A4250-005 (PEDFIC 1) ofwel (2) voldoen aan de geschiktheidscriteria voor onderzoek A4250-005 nadat de rekrutering voor onderzoek A4250-005 is voltooid.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-, multicenter, open-label vervolgonderzoek van de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van een dagelijkse dosis van 120 µg/kg/dag A4250 bij patiënten met PFIC, inclusief episodische vormen genaamd BRIC. Cohort 1 zal bestaan uit kinderen met PFIC type 1 en 2 die hebben deelgenomen aan onderzoek A4250-005. Cohort 2 zal bestaan uit ongeveer 60 patiënten met PFIC die verhoogde waarden galzuren in serum hebben en die ofwel (1) niet voldoen aan de geschiktheidscriteria voor onderzoek A4250-005 (PEDFIC 1) ofwel (2) niet in aanmerking komen voor opname in A4250-005 nadat de rekrutering voor onderzoek A4250-005 is voltooid. Er kunnen maximaal 40 patiënten aan cohort 2 deelnemen na een biliaire diversie-operatie. Patiënten die in aanmerking komen zullen worden toegelaten tot dit open-label vervolgonderzoek en gedurende 72 weken worden behandeld met een dagelijkse dosis van 40 µg/kg/dag¹ of 120 µg/kg/dag A4250 of 40 µg/kg/dag voor de eerste 12 weken gevolgd door 120 µg/kg/dag voor de resterende 60 weken¹. Patiënten die de dosis van 120 µg/kg/dag na minimaal 1 week niet verdragen, krijgen de mogelijkheid om omlaag te titreren naar een lagere dosis (40 µg/kg/dag).

1 Vanaf Protocol Amendement 6 zullen patiënten die in Cohort 2 komen, beginnen met de behandeling met 40 µg/kg/dag met de mogelijkheid om de dosis te verhogen tot 120 µg/kg/dag na 12 weken als er geen verbetering van de pruritus is op basis van het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling is een dagelijkse dosis A4250 capsules gedurende 72 weken.

Inschatting van belasting en risico

A4250 is geëvalueerd in drie door Albireo gesponsorde klinische onderzoeken: een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij gezonde vrijwilligers, een ADME-onderzoek met enkelvoudige dosis en een fase 2-onderzoek bij kinderen met cholestatische pruritus. Bovendien is bij patiënten met PBC een door de onderzoeker gesponsord onderzoek uitgevoerd.

In totaal 98 proefpersonen/patiënten werden blootgesteld aan A4250. Gezonde proefpersonen werden blootgesteld aan maximaal 10 mg als enkelvoudige dosis en maximaal 3 mg dagelijks als onderdeel van een evaluatie van meervoudige doses. Kinderen met cholestatische leverziekte werden behandeld met maximaal 0,2 mg/kg/dag (200 µg/kg/dag) gedurende 4 weken. In totaal zijn er 2 SAE's gemeld; beide werden door de arts geacht geen verband te houden met het onderzoeksgeneesmiddel.

Patiënten met cholestatische leverziekten lijden aan een overmaat aan galzuren in de lever, resulterend in weefselbeschadiging. Een vaak gebruikte behandeling bij deze patiënten bestaat uit operatieve galdiversie, waardoor ongeveer 50% tot 100% van de enterohepatische circulatie van galzuren wordt onderbroken.

Remming van IBAT met A4250, waarmee de enterohepatische circulatie van de galzuren wordt onderbroken, is daarom een potentieel medisch alternatief voor chirurgie dat voor deze patiënten nuttig zou kunnen zijn als het effectief en veilig blijkt te zijn. Gegevens van het fase 2-onderzoek toonden werkzaamheid van A4250 aan bij het verlagen van de s-BA-concentraties en pruritus bij dergelijke patiënten.

Op basis van het werkingsmechanisme van een IBAT-remmer kan dunne ontlasting of diarree worden verwacht. In het pediatrische fase 2-onderzoek met 4 weken dagelijkse behandeling had echter slechts één patiënt na een enkelvoudige dosis lichte kortstondige diarree die niet terugkwam bij meervoudige toediening.

Contactpersonen

Publiek

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20
Göteborg 41346
SE

Wetenschappelijk

Albireo AB

Arvid Wallgrens backe 20
Göteborg 41346
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cohort 1:

1. Voltooing van de 24 weken durende behandelingsperiode van onderzoek A4250-005 of teruggetrokken uit onderzoek A4250-005 vanwege naar het oordeel van de patiënt of verzorger gebrek aan onverdraagbare symptomen na het voltooien van ten minste 12 weken behandeling. Patiënten die zich uit A4250-005 terugtrekken vanwege een onderzoeksgeneesmiddel-gerelateerd AE komen niet in aanmerking.
2. Ondertekend informatie- en toestemmingsformulier en instemmingsformulier waar van toepassing. Patiënten die tijdens het onderzoek 18 jaar worden (of afhankelijk van het specifieke land meerderjarig worden), moeten opnieuw toestemming geven om aan het onderzoek te kunnen blijven deelnemen.
3. Patiënten die voor de duur van het onderzoek naar verwachting steeds dezelfde verzorger hebben.
4. Verzorgers (en leeftijdgeschikte patiënten) moeten bereid en in staat zijn om een eDagboek te gebruiken, zoals vereist door het onderzoek.

Cohort 2:

1. Een mannelijke of vrouwelijke patiënt van elke leeftijd met een klinische diagnose van PFIC, inclusief episodische vormen genaamd benigne recidiverende intrahepatische cholestase (BRIC) en met een lichaamsgewicht groter dan of gelijk aan 5 kg bij bezoek S-1.
2. De patiënt moet klinisch-genetisch bevestigde PFIC hebben.
3. De patiënten met PFIC, exclusief BRIC, moeten een verhoogde concentratie galzuren in serum hebben.
4. De patiënten met PFIC, exclusief BRIC, moeten een voorgeschiedenis van significante pruritus hebben.
5. Patiënten met episodische vormen van PFIC (d.w.z. BRIC) moeten een opkomende opflakking hebben die wordt gekenmerkt door: klinisch significante pruritus en verhoogde galzuur serum concentratie/cholestase zoals beoordeeld door de onderzoeker.
6. De patiënt en/of wettelijk voogd moet het informatie- en toestemmingsformulier (en instemmingsformulier) waar van toepassing ondertekenen.
7. Van patiënten met de passende leeftijd wordt verwacht dat ze voor de duur van het onderzoek steeds dezelfde verzorger hebben.
8. Verzorgers en patiënten met passende leeftijd (hoger dan of gelijk aan 8 jaar, indien in staat) moeten bereid en in staat zijn om een e-dagboek-apparaat te gebruiken zoals voor het onderzoek vereist is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Cohort 1:

1. Gedecompenseerde leverziekte, coagulopathie, voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ascites, spataderbloedingen en/of encefalopathie.
2. Seksueel actieve mannen en vrouwen die voor de gehele duur van het onderzoek en 90 dagen daarna (vanaf het ondertekenen van het toestemmingsformulier tot en met 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel) geen betrouwbare anticonceptiemethode met een faalpercentage $\leq 1\%$ gebruiken (zoals een barrièremethode, hormonale anticonceptie, een spiraaltje of volledige seksuele onthouding). Zie bijlage 6 voor meer details.
3. Patiënten die de behandeling van onderzoek A4250-005 niet naleefden
4. Elke andere aandoening of afwijking die, naar het oordeel van de onderzoeker of medische toezichthouder, de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of de deelname van de patiënt aan het onderzoek of de voltooiing ervan door hem/haar kan verstoren.

Cohort 2:

1. Bekende pathologische variaties van het ABCB11-gen waarvan is aangetoond dat deze leiden tot volledige afwezigheid van het BSEP-eiwit.
2. Patiënt met medische voorgeschiedenis of aanhoudende aanwezigheid van andere soorten leverziekte.

Opmerking: Patiënten met klinisch significante portale hypertensie zijn toegestaan.

3. De patiënt heeft een levertransplantatie gehad of er is een levertransplantatie gepland binnen 6 maanden na het bezoek bij screening/toelating.
4. Gedecompenseerde leverziekte, coagulopathie, voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ascites, varicesbloeding en/of encefalopathie.
5. INR $>1,4$ (de patiënt kan intraveneus worden behandeld met vitamine K, en als INR kleiner dan of gelijk aan 1,4 is bij nieuwe monsterafname, kan de patiënt worden geïnccludeerd).
6. Serum-ALT >10 x de bovenwaarde van normaal (ULN) bij screening.
7. Serum-ALT >15 x ULN op welk moment dan ook tijdens de afgelopen 6 maanden, tenzij er een andere etiologie is bevestigd voor de verhoging.
8. Totaal bilirubine >5 x ULN bij screening.
9. De patiënt lijdt aan een ongecontroleerde hardnekkige pruritusaandoening anders dan PFIC.
10. Toediening van galzuur- of lipidenbindende harsen en medicatie die de maag-darmmotiliteit vertraagt.
11. Elke andere aandoening of afwijking die, naar het oordeel van de onderzoeker of medische monitor, de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of de deelname van de patiënt aan het onderzoek of het voltooiën

daarvan door hem/haar kan verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2018
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not available yet
Generieke naam:	not available yet

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
Ander register	2017-002325-38
EudraCT	EUCTR2017-002325-38-NL
CCMO	NL63749.028.18