

Multicenter, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie om de werking van ITF2357 te evalueren op de genezing van het slijmvlies bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 03-08-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primaire doel van het onderzoek is het vaststellen van de capaciteit van ITF2357, oraal toegediend in een dosis van 50 mg tweemaal daags gedurende 8 opeenvolgende weken, om complete genezing van mucosale zweren van het ileum en/of het colon te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31172

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ITF2357 in matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Italfarmaco S.p.a.

Overige ondersteuning: Italfarmaco S.p.a.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ITF2357, mucosale genezing, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mate van totale mucosale genezing op week 8.

Secundaire uitkomstmaten

1. evalueren van het effect van ITF2357 op endoscopische ziektebeeld vastgesteld met de *Crohn*s Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)* en de *Simple Endoscopic Score of Crohn*s Disease (SES-CD)*
2. evalueren van het effect van ITF2357 op klinische ziektebeeld vastgesteld door gebruik te maken van de *Crohn*s Disease Activity Index (CDAI)*
3. vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ITF2357
4. vaststellen van de farmacokinetische eigenschappen van ITF2357

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ITF2357 is een oraal actieve, synthetische inhibitor van het enzym histone deacetylase (HDAC), waarvan aangetoond is dat het selectief de in-vitro productie van ontstekings-inducerende cytokines onderdrukt en het heeft in-vivo een ontstekingsremmend effect in dieren en in mensen.

Een afgeronde studie in patiënten met de ziekte van Crohn toont aan dat een korte behandeling (8 weken) met orale ITF2357 een verbetering van de ziekte kan bewerkstelligen in een substantieel deel van de patiënten. De dosis van 50 mg tweemaal daags bleek de meest veelbelovende, deze dosis geeft namelijk een klinisch voordeel: meer dan 40% van de patiënten vertoonden remissie na 8

weken.

Doel van het onderzoek

Primaire doel van het onderzoek is het vaststellen van de capaciteit van ITF2357, oraal toegediend in een dosis van 50 mg tweemaal daags gedurende 8 opeenvolgende weken, om complete genezing van mucosale zweren van het ileum en/of het colon te induceren, vastgesteld d.m.v. endoscopie,

Secundaire doelen zijn:

1. evalueren van het effect van ITF2357 op endoscopische ziektebeeld vastgesteld met de *Crohn*s Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)* en de *Simple Endoscopic Score of Crohn*s Disease (SES-CD)*
2. evalueren van het effect van ITF2357 op klinische ziektebeeld vastgesteld door gebruik te maken van de *Crohn*s Disease Activity Index (CDAI)*
3. vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ITF2357
4. vaststellen van de farmacokinetische eigenschappen van ITF2357

Onderzoeksopzet

Multi-centrum, gerandomiseerd (1:1), dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek; sequentiële opzet met interim analyse als 40 patienten de studie afgerond hebben.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Orale ITF2357 50 mg twee maal daags of vergelijkbare placebo gedurende 8 opeenvolgende weken.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op het bekende werkingsmechanisme van ITF2357, de resultaten van pre-klinische studies in dieren en voorgaande klinische studies uitgevoerd in patiënten met de ziekte van Crohn, kan verwacht worden dat ITF2357 een klinisch voordeel biedt wat samenhangt met genezing van de darmslijmvlies bij de patiënten met de ziekte van Crohn die niet reageren op standaard therapieën. Tot nu toe is ITF2357 toegediend aan 243 personen, zowel gezonde vrijwilligers als patiënten. De meest waargenomen bijwerkingen van ITF2357 zijn milde tot matige afname in het aantal bloedplaatjes, niet specifieke gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree, lichte infecties van de bovenste luchtwegen, losstaande gevallen van hartkloppingen en tachycardie. Bij enkele patiënten met de ziekte van Crohn behandeld met ITF2357 is een lichte stijging in creatinine spiegels waargenomen wat een mogelijk effect suggereert op de nierfunctie. De effecten op bloedplaatjes waargenomen in Crohn*s patiënten en patiënten met psoriasis zijn meer uitgesproken bij een dosering van 100 mg tweemaal daags. Bij dosering van 50 mg één of tweemaal daags ligt de afname in het aantal bloedplaatjes binnen de normaal waarden.

Meer uitgesproken effecten op bloedcellen en verminderde gastro-intestinale verdraagbaarheid zijn gezien bij patiënten met hematologische tumoren die behandeld werden met hogere doseringen van ITF2357. Recent zijn enkele belangrijke veranderingen in het ECG, die mogelijk ernstige hartritmestoornissen kunnen veroorzaken, gezien bij twee patiënten met bloedtumoren die behandeld werden met hoge doseringen van ITF2357. Bovendien had één patiënt met een ernstige en zeldzaam type lymfkliergezwel een fataal leverfalen gedurende behandeling met ITF2357 waaraan ITF2357 bijgedragen kan hebben.

Contactpersonen

Publiek

Italfarmaco S.p.a.

Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo
Italie

Wetenschappelijk

Italfarmaco S.p.a.

Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo
Italie

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)

- Leeftijd: ≥ 18 jaar
- Diagnose van CD, (opnieuw) vastgesteld door endoscopie en/of rontgenfoto's en/of een chirurgische ingreep gedurende de laatste 36 maanden
- Actieve fase van de ziekte van Crohn vanaf de laatste 2 weken voor de keuring
- CDAI tussen 220 en 450
- CDEI > 8
- zweertjes in ten minste 1 van de darmsegmenten tussen het ilium en het rectum
- Als er een huidige behandeling is met corticosteroiden (prednison, prednisolon of budesonide), op een dosering equivalent aan of minder dan 30 mg/dag prednison, or 9 mg budesonide, in gebruik voor ten minste 1 maand en op een stabiele dosering voor ten minste twee weken voor start van de studie
- Als er een huidige behandeling is met een immunosuppressief middel (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat), in gebruik voor ten minste 3 maanden voor start van de studie
- Als er een huidige behandeling is met 5-aminosalicylaat, in gebruik voor ten minste 4 weken voor start van de studie, met een dosering van ≥ 2 g
- Vrouwen in vruchtbare leeftijd met negatieve zwangerschapstest
- Getekend toestemmingsformulier om mee te doen in deze studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandeling met anti-TNF α antilichamen in de afgelopen 2 maanden
- Primair falen tegen voorgaande behandeling met anti-TNF α antilichamen
- Huidige darmobstructie of een daaraan voorafgaande conditie (of darmperforatie of significante bloeding aan het maag-darmstelsel
- Verwachte operatie tijdens de duur van de studie
- Elke ostomie of uitgebreide darmresectie
- Positieve serologische anti-HCV en HBV en anti-HIV testuitslag
- Andere aanwezige klinisch relevante virale infecties (b.v. herpes zoster, Epstein-Barr, CMV), systemische schimmelinfecties or een geschiedenis van terugkerende ernstige bacteriele infecties
- Aanwijzingen en symptomen van ernstige, progressieve of oncontroleerbare nier-, lever, hematologisch, endocriene, long-, hart-, neurologische of hersenziekte
- QTc interval > 450 msec op de keuringsvisite
- Serum magnesium and kalium spiegels onder de normaal waarde op de keuringsvisite
- Aantal bloedplaatjes lager dan $200 \times 10^9/L$ op de keuringsvisite
- Onvermijdelijke co-medicatie met een medicijn waarvan het mogelijke risico betaamt dat het Torsades de Pointes veroorzaakt (zie lijst in Appedix F protocol)
- Geschiedenis van kanker met minder dan 5 jaar gedocumenteerde ziekte-vrije staat

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2007
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ITF2357
Generieke naam:	ITF2357

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2007
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2007-000189-19-NL
CCMO	NL18119.018.07