

Een fase 2/3, gerandomiseerd, dubbelblind, multicentre, multinational, gecontroleerd, dose-ranging onderzoek met vier armen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Teplizumab (MGA031), een gehumaniseerd niet-FcR-bindend anti-CD3 monoklonaal antilichaam, bij kinderen en volwassenen bij wie onlangs diabetes mellitus type 1 is vastgesteld.

Gepubliceerd: 18-09-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primair: De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van teplizumab versus placebo bij toediening volgens drie verschillende doseringsregimes voor teplizumab bij proefpersonen bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33995

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Protégé studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MacroGenics Inc.

Overige ondersteuning: MacroGenics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetes mellitus type 1, monoklonaal antilichaam, Teplizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt voor werkzaamheid

De studie heeft twee primaire eindpunten. Het eerste primaire eindpunt van het onderzoek is het percentage proefpersonen dat 52 weken na de randomisering een totale dagelijkse insulinedosis van minder dan 0,5 U/kg/dag én een HbA1c-spiegel van minder dan 6,5% heeft. Het tweede primaire eindpunt is het gemiddelde HbA1C level in week 52 na randomisatie.

Eindpunten voor veiligheid

De beoordeling van de veiligheid is gebaseerd op het aantal ongewenste bijwerkingen (adverse events, AE*s) en ernstige ongewenste bijwerkingen (serious adverse events, SAE*s), alsmede op andere veiligheidsparameters. De

AE*s worden ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en MedDRA-terminologie, ernst en verband met teplizumab

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn de volgende:

- Vergelijking van het vermogen van teplizumab versus placebo om de afscheidingsrespons van C-peptiden na het nuttigen van een gevarieerde maaltijd door de proefpersoon, 104 weken na de randomisering, te handhaven.
- Vergelijking van het percentage proefpersonen dat 104 weken na de randomisering een totale insulinedosis van minder dan 0,5 U/kg/dag én een HbA1c-spiegel van minder dan 6,5% heeft.
- Vergelijken van het percentage proefpersonen die in week 52 na randomisatie zowel een totale dagelijkse insuline dosis nemen van minder dan 0.5 U/kg en een HbA1C level van minder dan 7%.
- Vergelijken van relative tot placebo, gemiddelde HbA1C level in week 104 na randomisatie.

Overige eindpunten

De exploratieve doelstellingen zijn de volgende:

- Ondersteunende analyses van het primaire eindpunt (m.i.v. subgroepen).
- Tijdsverloop van het effect van teplizumab op het primaire eindpunt en op C-peptide.
- Analyse van het tijdsverloop van de insulinebehoefte, HbA1c-spiegel, bloedsuikerspiegel en hypoglycemische episodes.

- Verscheidene farmacodynamische en immunologische parameters, biomarkers en potentiële nieuwe surrogaateindpunten.
- Onderzoek naar de potentiële dosisgerelateerde verbanden tussen AE*s en therapeutische uitkomsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes mellitus type 1 (T1DM) is een ernstige en potentieel levensbedreigende aandoening die wordt veroorzaakt door progressieve auto-imuundestructie, door T-lymfocyten, van de insulineproducerende β -cellen van de alvleesklier. Er bestaan geen goedgekeurde behandelingsmethoden die de voortschrijdende en onomkeerbare destructie van de insulineproducerende β -cellen van de alvleesklier kunnen voorkomen.

In dit onderzoek wordt de werkzaamheid en veiligheid van verschillende doses Teplizumab (MGA031), een gehumaniseerd niet-FcR-bindend anti-CD3 monoklonaal antilichaam, bij kinderen en volwassenen bij wie onlangs diabetes mellitus type 1 is vastgesteld onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primair:

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van teplizumab versus placebo bij toediening volgens drie verschillende doseringsregimes voor teplizumab bij proefpersonen bij wie onlangs (binnen de voorgaande twaalf weken) diabetes mellitus type 1 is vastgesteld. Alle behandelingsregimes worden aangeboden naast de standaard zorg.

Secundair:

De secundair doelstellingen zijn het beoordelen van de duurzaamheid van de klinische voordelen en de farmacokinetische, farmacodynamische en immunogenetische kenmerken van teplizumab.

Onderzoeksopzet

Dit klinische fase 2/3-onderzoek bestaat uit drie segmenten. Alleen patiënten uit Noord-Amerika zullen in segment 1 geïncludeerd worden. Mocht het includeren van patiënten in segment 1 traag verlopen, dan bestaat de mogelijkheid dat na

goedkeuring ook patiënten buiten Noord-Amerika geïncludeerd zullen worden. In Nederland worden patiënten vooralsnog alleen in segment 2 en 3 geïncludeerd.

Segment 1

- Open-label toediening van teplizumab gedurende 14 dagen aan 30 proefpersonen (leeftijd 18-35 jaar [n=10]; 12-17 jaar [n=10] en 8-11 jaar [n=10]) bij wie onlangs (d.w.z. minder dan twaalf weken na het eerste bezoek aan een arts in verband met symptomen en tekenen) diabetes type 1 is vastgesteld, ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van teplizumab.
- Proefpersonen in de leeftijdsgroep van 18-35 jaar beginnen als eerste en worden tot en met Dag 28 beoordeeld alvorens kinderen kunnen gaan deelnemen.
- Kinderen in de leeftijdsgroep van 8-17 jaar gaan pas deelnemen nadat de beoordeling van alle proefpersonen van 18-35 jaar is afgerond tot en met Dag 28 en nadat de Data Monitoring Committee (DMC) de gegevens heeft gecontroleerd en goedgekeurd. Dit gedeelte van segment 1 verloopt met twee onderzoeksgroepen (leeftijd 12-17 en 8-11 jaar) die parallel deelnemen maar ieder afzonderlijk door de DMC worden beoordeeld op veiligheid en verdraagbaarheid.

Segment 2

- Dubbelblinde, double-dummy toediening van teplizumab of placebo gedurende 14 dagen aan 500 proefpersonen bij wie onlangs (d.w.z. minder dan twaalf weken na het eerste bezoek aan een arts in verband met symptomen en tekenen) diabetes type 1 is vastgesteld en die willekeurig zijn ingedeeld in één van vier onderzoekarmen, ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van teplizumab. Om het blinde karakter te handhaven ontvangen alle proefpersonen in arm 1, 2 en 3 zowel teplizumab als placebo. De proefpersonen in arm 4 ontvangen uitsluitend placebo (double-dummy opzet).
- De proefpersonen in de leeftijdsgroep 18-35 jaar in segment 1 gaan deelnemen nadat hun gegevens t/m Dag 28 door de DMC zijn gecontroleerd en goedgekeurd.
- De proefpersonen in de leeftijdsgroep 12-17 jaar in segment 1 gaan deelnemen nadat hun gegevens t/m Dag 28 door de DMC zijn gecontroleerd en goedgekeurd.
- De proefpersonen in de leeftijdsgroep 8-11 jaar in segment 1 gaan deelnemen nadat hun gegevens t/m Dag 28 door de DMC zijn gecontroleerd en goedgekeurd.

• Arm 1

- Herold-regime (n=200): De proefpersonen worden gedurende 14 dagen behandeld met teplizumab, in de vorm van dagelijkse intraveneuze doses van respectievelijk 51 µg/m², 103 µg/m², 207 µg/m² en 413 µg/m² op Dag 0-3 en één dosis van 826µg/m² per dag gedurende Dag 4-13. De totale dosis gedurende de 14-daagse behandeling bedraagt circa 9034 µg/m². Dit regime is vergelijkbaar met het Herold-regime. Proefpersonen met een gewicht van 70 kg en een lichaamsoppervlak (BSA) van 1,92 m² ontvangen volgens dit doseringschema circa 17 mg teplizumab. De behandeling wordt in week 26 herhaald.

• Arm 2

- * Herold-regime (n=100): De proefpersonen worden gedurende 14 dagen behandeld met teplizumab, in de vorm van dagelijkse intraveneuze doses van

respectievelijk 17 µg/m², 34 µg/m², 68 µg/m² en 136 µg/m² op Dag 0-3 en één dosis van 273 µg/m² per dag gedurende Dag 4-13. De totale dosis gedurende de 14-daagse behandeling bedraagt circa 2985 µg/m². Dit regime is vergelijkbaar met het Herold-regime gedeeld door 3. Proefpersonen met een gewicht van 70 kg en een lichaamsoppervlak (BSA) van 1,92 m² ontvangen volgens dit doseringschema circa 5,6 mg teplizumab, ofwel circa 33% van de dosis in het Herold-regime. De behandeling wordt in week 26 herhaald.

- Arm 3

- Beperkt Herold-regime (n=100): De proefpersonen worden gedurende zes dagen behandeld met teplizumab, in de vorm van dagelijkse intraveneuze doses van respectievelijk 51 µg/m², 103 µg/m², 207 µg/m² en 413 µg/m² op Dag 0-3 en één dosis van 826 µg/m² per dag gedurende Dag 4-5, gevolgd door acht dagen intraveneus placebo (Dag 6-13). De totale dosis gedurende de 14-daagse behandeling bedraagt 2426 µg/m². Dit regime is vergelijkbaar met het Herold-regime dat na zes doses wordt gestaakt. Proefpersonen met een gewicht van 70 kg en een lichaamsoppervlak (BSA) van 1,92 m² ontvangen volgens dit doseringschema circa 4,6 mg teplizumab, ofwel 27% van de dosis in het Herold-regime. De behandeling wordt in week 26 herhaald.

- Arm 4

- Placebo (n=100): De proefpersonen worden gedurende 14 dagen uitsluitend behandeld met placebo (intraveneus). De behandeling wordt in week 26 herhaald.

Segment 3

- Follow-up van de proefpersonen in de segmenten 1 en 2 tot en met Week 104 ter beoordeling van de veiligheid en duurzaamheid van de klinische voordelen op de lange termijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiegroep krijgt 24 maal intraveneus studiemedicatie toegediend. De controlegroep krijgt 24 maal intraveneus placebo toegediend. Bij beide groepen wordt 29 maal een venapunctie uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Omdat Teplizumab een experimenteel middel is, zijn er mogelijk risico's die op dit moment onbekend en onvoorzien zijn.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van Teplizumab en kunnen daarom een risico vormen voor patiënten die aan het onderzoek deelnemen:

- * Aandoeningen in het bloed of het lymfatisch systeem zoals lymfopenie en leukopenie.
- * Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid en braken.
- * Koorts, hoofdpijn, huiduitslag. Zie ook pagina 8 van de patiënteninformatie.

Het inbrengen van een infuus is een standaardprocedure die tijdelijk ongemak, pijn een geringe bloeditstoring op de afnameplaats of flauwvallen kan veroorzaken.

De manchet van de bloeddrukmeter kan ongemak of een bloeditstoring op de bovenarm veroorzaken.

Er is niets bekend over de veiligheid van teplizumab tijdens de zwangerschap. Daarom zijn zwangere vrouwen uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

MacroGenics Inc.

1500 East Gude Drive,
20850 Rockville Maryland
Verenigde Staten

Wetenschappelijk

MacroGenics Inc.

1500 East Gude Drive,
20850 Rockville Maryland
Verenigde Staten

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Schriftelijke toestemming van de proefpersoon (voor proefpersonen onder de 18 wordt instemming verkregen overeenkomstig landspecifieke vereisten), met inbegrip van toestemming voor het gebruik van onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie.
2. Deelname (segment 1) of randomisering (segment 2) op Dag 0 binnen 12 weken na het eerste bezoek aan een arts in verband met symptomen of tekenen van diabetes.
3. Diagnose diabetes mellitus type 1 overeenkomstig de criteria van de American Diabetes Association (ADA) (Bijlage A).
4. Noodzaak van behandeling met geïnjecteerde insuline.
5. Een meetbaar nuchter C-peptideniveau (boven de laagste detectiegrens).
6. Eén positieve uitslag op een test voor de volgende antilichamen:
 - a) auto-antilichamen tegen eilandjes van Langerhans (ICA512/IA-2)
 - b) auto-antilichamen tegen glutamaat-decarboxylase, of
 - c) auto-antilichamen tegen insuline (indien aanwezig gedurende de eerste twee weken van de behandeling met insuline, maar niet daarna).
7. Man of vrouw.
8. De proefpersoon dient te behoren tot een van de onderstaande leeftijdscategorieën:
 - 18-35 jaar (voor begin van deelname aan segment 2 is toestemming van de DMC vereist en zo nodig ook van andere instanties overeenkomstig landspecifieke vereisten), of
 - 12-17 jaar indien goedgekeurd door de DMC en zo nodig door andere instanties overeenkomstig landspecifieke vereisten, of
 - 8-11 jaar indien goedgekeurd door de DMC en zo nodig door andere instanties overeenkomstig landspecifieke vereisten.
9. Lichaamsgewicht ≥ 36 kg.
10. Lichaamsoppervlakte (BSA) $\leq 2,4$ m² (de BSA wordt berekend op basis van de Mosteller-formule met behulp van een Interactive Voice Response System [IVRS]; zie Bijlage B).
11. Seksueel actieve vrouwen dienen, behalve als zij onvruchtbaar zijn, gedurende 30 dagen voorafgaande aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie een effectief voorbehoedsmiddel te hebben gebruikt (zoals orale, transdermale, injecteerbare of geïmplanteerde contraceptiva, spiraaltje, vrouwencondoom, pessarium met zaaddodend middel, femcap, onthouding, gebruik van condoom door de seksuele partner of steriele seksuele partner) en dienen ermee in te stemmen dergelijke voorbehoedsmiddelen tot het einde van het onderzoek (Dag 728) te blijven gebruiken. Over staking van het gebruik van voorbehoedsmiddelen na dit tijdstip dient een verantwoordelijk arts te worden geraadpleegd. Indien vereist door de plaatselijke regelgevende instanties dienen zowel de proefpersoon als diens partner een voorbehoedsmiddel te gebruiken (dubbele barrièremethode).
12. Bereidheid om gedurende het onderzoek af te zien van andere experimentele behandelingsmethoden, met name op basis van immunomodulerende stoffen en stoffen die de regeneratie van β -cellen door de alvleesklier of de afscheiding van insuline stimuleren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere toediening van een monoklonaal antilichaam - binnen het jaar voorafgaande aan deelname of randomisering op Dag 0 - dat de therapeutische respons op teplizumab potentieel kan verhinderen of verstoren.
2. Deelname aan een klinisch onderzoek naar om het even welk therapeutisch medicijn of vaccin minder dan twaalf weken voorafgaande aan deelname of randomisering op Dag 0.
3. Een medische toestand die het veilige verloop van het onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker zou kunnen verhinderen.
4. Zwangerschap of borstvoeding.
5. Behandeling met OKT®3 van muriene afkomst op enig moment voorafgaande aan deelname of randomisering.
6. Lopende of geplande behandeling met Exenatide of andere middelen die de regeneratie van β -cellen of de afscheiding van insuline door de alvleesklier stimuleren.
7. Lopende of geplande behandeling met geïnhaleerde insuline.
8. Gedecompenseerd hartfalen, overvulling, myocardinfarct of aangetoonde ischemische hartziekte dan wel een andere ernstige hartaandoening binnen twaalf weken vóór deelname of randomisering.
9. Voorgeschiedenis van epilepsie, kanker, cystische fibrose, sikkelcelanemie, neuropathie, perifere vaataandoeningen of cerebrovasculaire aandoeningen.
10. Onlangs vastgestelde hypothyreoidie (die momenteel niet wordt behandeld maar naar het oordeel van de onderzoeker wel behandeld dient te worden) of actieve thyreotoxicose.
11. Eczeem, astma of een ernstige atopische aandoening die binnen twaalf weken voorafgaande aan deelname of randomisering moet worden behandeld.
12. Bewijs van een actieve infectie, zoals koorts $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$.
13. Een aangetoonde of vermoedelijke besmetting met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
14. Bewijs van actieve hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV)-besmetting, zoals een positief hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg) of anti-hepatitis C-antilichaam.
15. Totale bilirubinespiegel $> 1*$ maal ULN (bovengrens van de normaalwaarde).
16. AST of ALT $> 1*$ maal ULN.
17. Bewijs van actieve of latente tuberculose, zoals een positieve uitslag (≥ 10 mm induratie) op de huidtest met PPD (Purified Protein Derivative); een röntgenologisch (borstkas) vastgestelde tuberculose; contact met een persoon binnen hetzelfde huishouden die aan actieve tuberculose lijdt, behalve in geval van passende voorafgaande profylaxe met isoniazide (INH).
18. Vaccinatie met een levend virus binnen twaalf weken voorafgaande aan deelname of randomisering, dan wel geplande vaccinatie met een levend virus tot en met Week 52 van het onderzoek. In de periode van twaalf weken vóór tot en met acht weken na iedere doseringcyclus is vaccinatie met een antigeen of gedood organisme niet toegestaan. (Zie voor nadere informatie over vaccins onderdeel 3.3.5.2.)
19. Een infectueuze mononucleose-achtige aandoening binnen zes maanden voorafgaande aan deelname of randomisering.
20. Serologisch en klinisch bewijs van een acute infectie met het Epstein-Barr virus (EBV), waaronder een positieve EBV IgM. (De virale belasting hoeft daarbij niet positief te zijn.)

21. Serologisch bewijs van een acute infectie met het cytomegalovirus (CMV), gedefinieerd als een positieve CMV IgG en een positieve virale belasting.
22. Lymfopenie (< 1000 lymfocyten/ μl).
23. Neutropenie (< 1000 polymorfnucleaire leukocyten (PMN)/ μl bij twee opeenvolgende metingen op verschillende dagen).
24. Trombocytopenie (< 150.000 plaatjes/ μl).
25. Anemie (Hgb < 10 g/dl).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-05-2008
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Teplizumab
Generieke naam:	NAP

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	18-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2009
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	EUCTR2006-002457-69-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00385697
CCMO	NL22283.078.08