

Een tweedelige, multi-centrum, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van TRK 170 voor de behandeling van de ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 05-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het doel van de verzamelde onderzoeksinformatie is het bestuderen, ontwikkelen en het analyseren van de veiligheid van TRK-170.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36043

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

170CDT01

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

IBD, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Toray Industries, Inc. Europe Office

Overige ondersteuning: Toray Industries;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 2 onderzoek, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Deel A

Verandering van de CDEIS-score vanaf de uitgangswaarde tot het einde van de behandeling (week 8).

Deel B

De verhouding van patiënten in remissie, gedefinieerd als een CDAI-score < 150 na afloop van de behandeling (week 8).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Deel A

* De verhouding van patiënten in remissie, gedefinieerd als een CDAI-score < 150 na afloop van de behandeling (week 8).

Deel A en Deel B

* Verhouding van responders, gedefinieerd als een afname van de CDAI-score met ten minste 70 in week 8 ten opzichte van de uitgangswaarde.

* De veiligheid en verdraagbaarheid van TRK-170 bij patiënten met actieve ZvC, zoals afgemeten aan de hand van nevenwerkingen (AE*s), vitale functies en laboratoriumparameters.

* PK-eigenschappen van TRK-170.

- * Veranderingen van de fecale calprotectineconcentratie vanaf de uitgangswaarde tot week 8.
- * Veranderingen van de plasma-CRP-waarde vanaf de uitgangswaarde tot week 8.
- * Veranderingen van IBDQ-score vanaf de uitgangswaarde tot week 8.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (ZvC) is een chronische ontstekingsziekte van het maag-darm stelsel en valt onder de groep die inflammatoire darmziekten worden genoemd (of inflammatory bowel disease (IBD)). Kenmerkende verschijnselen van de ZvC zijn chronische diarree, buikpijn, gewichtsverlies, koorts en rectaal bloedverlies, die een uiting zijn van het onderliggende ontstekingsproces.

Geneesmiddelen die voor de behandeling van de ZvC worden gebruikt, kunnen ofwel bij actieve ontsteking en klachten de symptomen van ZvC verminderen, ofwel voorkomen dat zich opnieuw een actieve episode van de ziekte ontwikkelt. TRK-170 zal voornamelijk worden onderzocht op het verminderen van de symptomen van ZvC.

Doel van het onderzoek

Het doel van de verzamelde onderzoeksinformatie is het bestuderen, ontwikkelen en het analyseren van de veiligheid van TRK-170.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek zal worden uitgevoerd als een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, parallelgroepstudie (bestaande uit Deel A en Deel B) met TRK-170.

Deel A

De patiënten zullen worden geïnccludeerd en gerandomiseerd aan 1 van 4 behandelingscohorten worden toegewezen, waarin ze totale dagelijkse doses van 12 mg, 60 mg of 120 mg TRK-170 of placebo krijgen, die gedurende een periode van 8 weken twee keer per dag toegediend worden. Daarna zullen de patiënten nog eens 4 weken worden gevolgd. Vóór de start van de behandeling (bezoek 2) en na 8 weken (bezoek 6) zal een ileocolonoscopie met videoregistratie plaatsvinden, om de ziekteactiviteit te beoordelen zoals gemeten met de CDEIS-score. Indien mogelijk dient de ileocolonoscopie bij bezoek 2 en bezoek 6 door dezelfde

endoscopist te worden verricht. De interpretatie van de video-opnamen zal door een onafhankelijk panel van experts worden gedaan. Om de ziekteactiviteit, die vooral op klachten van de patiënt is gebaseerd, te beoordelen, zullen bij elk bezoek aan de kliniek metingen van de CDAI-score plaatsvinden.

Op basis van symptomen en laboratoriumparameters zullen aanvullende beoordelingen van de ziekteactiviteit plaatsvinden.

Nadat Deel A is afgesloten, zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd van gegevens die een afspiegeling van de ziekteactiviteit en veiligheid vormen, teneinde één of maximaal twee dosisniveaus van TRK-170 te identificeren die in Deel B zullen worden geëvalueerd.

Deel B

De patiënten worden geïncludeerd en krijgen gerandomiseerd actieve medicatie of placebo, tweemaal daags (ongeveer om de 12 uur) toegediend gedurende een periode van 8 weken (patiënten die aan Deel A hebben deelgenomen en TRK-170 kregen, komen niet in aanmerking voor Deel B van het onderzoek). Daarna zullen de patiënten nog eens 4 weken worden gevolgd. Op basis van de resultaten van Deel A zal de actieve medicatie in één of twee verschillende doses worden gegeven, tussen 12 mg tot 120 mg per dag.

De ziekteactiviteit zal met de CDAI en laboratoriumparameters worden gevolgd, maar niet met een ileocolonoscopie.

Primair eindpunt:

Deel A

Verandering van de CDEIS-score vanaf de uitgangswaarde tot het einde van de behandeling (week 8).

Deel B

De verhouding van patiënten in remissie, gedefinieerd als een CDAI-score < 150 na afloop van de behandeling (week 8).

Secundaire eindpunten:

Deel A

- * De verhouding van patiënten in remissie, gedefinieerd als een CDAI-score < 150 na afloop van de behandeling (week 8).

Deel A en Deel B

- * Verhouding van responders, gedefinieerd als een afname van de CDAI-score met ten minste 70 in week 8 ten opzichte van de uitgangswaarde.

- * De veiligheid en verdraagbaarheid van TRK-170 bij patiënten met actieve ZvC, zoals afgemeten aan de hand van nevenwerkingen (AE*s), vitale functies en laboratoriumparameters.

- * PK-eigenschappen van TRK-170.

- * Veranderingen van de fecale calprotectineconcentratie vanaf de uitgangswaarde tot week 8.

- * Veranderingen van de plasma-CRP-waarde vanaf de uitgangswaarde tot week 8.

- * Veranderingen van IBDQ-score vanaf de uitgangswaarde tot week 8.

Onderzoeksproduct en/of interventie

deel A De patiënten zullen worden geïncludeerd en aan 1 van 4 behandelingscohorten worden toegewezen, waarin ze totale dagelijkse doses van 12 mg, 60 mg of 120 mg TRK-170 of placebo krijgen, die gedurende een periode van 8 weken over twee momenten per dag krijgt toegediend worden. Deel B De patiënten worden geïncludeerd en krijgen gerandomiseerd actieve medicatie of placebo, tweemaal daags (ongeveer om de 12 uur) toegediend gedurende een periode van 8 weken. Op basis van de resultaten van Deel A zal de actieve medicatie in één of twee verschillende doses dosisniveaus worden gegeven, tussenbinnen de uitersten van 12 mg tot 120 mg per dag.

Inschatting van belasting en risico

Deel A

- 56 x 2 maal daags, twee pillen studiemedicatie, van visite 2 tot visite 6.
- 1x Thorax X-ray op visite 1
- 10x 12-lead ECG tijdens visite 1 tot en met 7 (waarvan 4 maal op visite 3)
- 15x bloedafname tijdens visite 1 tot en met 7 (waarvan 9 maal op visite 3)
- 2x een colonosscopie tijdens visite 2 en 6
- 2x voorbereiding op colonosscopie (colonicleansing) te beginnen 1 dag voor visite 2 en 6.
- 4x wordt het CDAI dagboekkaartje ingevuld gedurende zeven dagen voor visite 2, 4, 6 en 7. Daarnaast wordt tijdens visite 1 het kaartje retrospectief ingevuld.
- 4x wordt de IBDQ vragenlijst afgenomen tijdens visite 2, 4, 6 en 7.

Deel B

- 56 keer 2 maal daags, twee pillen studiemedicatie, van visite 2 tot visite 6.
- 1x Thorax X-ray op visite 1
- 7x 12-lead ECG tijdens visite 1 tot en met 7 (waarvan 4 maal op visite 3)
- 7x bloedafname tijdens visite 1 tot en met 7
- 4x wordt het CDAI dagboekkaartje ingevuld gedurende zeven dagen voor visite 2, 4, 6 en 7. Daarnaast wordt tijdens visite 1 het kaartje retrospectief ingevuld.
- 4x wordt de IBDQ vragenlijst afgenomen tijdens visite 2, 4, 6 en 7.

Contactpersonen

Publiek

Toray Industries, Inc. Europe Office

Verulam Gardens, 70 Grays Inn Road
WC1X 8NH, London
GB

Wetenschappelijk

Toray Industries, Inc. Europe Office

Verulam Gardens, 70 Grays Inn Road
WC1X 8NH, London
GB

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)

Patiënten moeten aan alle onderstaande criteria voldoen om voor deelname aan het onderzoek in aanmerking te komen:

- 1) Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 18 tot 50 jaar.
- 2) Bij de patiënt is ten minste 4 maanden vóór maar niet langer dan 10 jaar vóór de screening de diagnose ZvC gesteld. De diagnose dient te zijn bevestigd door endoscopische bevindingen, met inbegrip van histologisch onderzoek.;
- 3) De patiënt heeft in de afgelopen 12 maanden voor randomizatie een ziekteactiviteit gehad met laesies in de colon, bevestigd met ileocolonoscopie. ;
- 4) De patiënt heeft matig actieve ZvC op het moment van de screening, gedefinieerd als een CDAI-score tussen 220 en 450.
- 5) De patiënt heeft stabiele ziekteactiviteit (* 2 weken vóór de screening stabiel) en zal naar verwachting geen behandeling met een hoge dosis steroïden of andere kortwerkende, potente geneesmiddelen (bijv. tumornecrosisfactor(TNF) *-remmers) nodig hebben tijdens de duur van het onderzoek.;
- 6) De patiënt heeft een verhoogde CRP-spiegel (> bovengrens van normaal) bij de screening, als een teken van actieve ziekte, naar het oordeel van de onderzoeker.

- 7) De patiënt heeft een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg maar minder dan 120 kg.
- 8) De patiënt is bereid en in staat om aan het onderzoek deel te nemen en ondertekende, geïnformeerde toestemming te geven.
- 9) De patiënt stemt ermee in om adequate anticonceptiemaatregelen te nemen, met andere woorden:

Vrouwelijke patiënten die nog niet langer dan 3 maanden postmenopauzaal zijn of vrouwelijke patiënten die zwanger zouden kunnen worden moeten een adequate anticonceptiemethode toepassen (d.w.z. een methode met een faalpercentage van minder dan 1% [bijv. een pessarium of condoom in combinatie met zaaddodende crème, sterilisatie, een spiraaltje, of een gesteriliseerde partner]) tijdens het onderzoek en tot minstens drie maanden na de laatste dosis van het onderzoeksproduct (IP). Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken moeten daarbij nog een andere anticonceptiemethode toepassen (zoals hierboven gedefinieerd) tijdens het onderzoek en tot ten minste drie maanden nadat het onderzoek is beëindigd.

OF

Mannelijke patiënten die ermee instemmen om tijdens het onderzoek en tot drie maanden na de laatste dosis van het IP condooms te gebruiken in combinatie met zaaddodende crème, of patiënten met een vrouwelijke partner die adequate anticonceptie gebruikt, zoals hierboven beschreven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een of meer van de volgende criteria voldoen, mogen niet aan het onderzoek deelnemen:

- 1) Verhoogd risico op overgevoeligheid of allergie voor het IP of placebo, beoordeeld door de onderzoeker.
- 2) De patiënt heeft binnen 4 weken voor de screening een klinisch relevante ziekte gehad, beoordeeld door de onderzoeker.;
- 3) De patiënt heeft klinisch relevante afwijkingen van laboratoriumwaarden, zoals bepaald door de onderzoeker, bijvoorbeeld 2x de bovengrens van normaal van ALT, AST, ALP, GGT of totale bilirubine tijdens screening indicatie van leverinsufficiëntie. Laboratoriumwaardes >3X de bovengrens van normaal zijn strikte criteria voor exclusie.
- 4) De patiënt heeft in de afgelopen 3 maanden een ernstige infectie of in de afgelopen maand een opportunistische infectie gehad of heeft momenteel klachten en symptomen van een ernstige, progressieve of ongecontroleerde ziekte.
- 5) Ernstige nierfunctiestoornis, gedefinieerd als een voorspelde creatinineklaring van 30 ml/min of minder, gebaseerd op de vergelijking van Cockcroft-Gault.
- 6) De patiënt heeft een geschiedenis van kanker of een lymfoproliferatieve ziekte in de afgelopen 5 jaar.
- 7) Geschiedenis van middelen- of alcoholmisbruik binnen 1 jaar vóór de screening.
- 8) Positieve uitslag van virale test op hepatitis B of C of hiv 1 of 2, of vóór het onderzoek een positieve test op belangrijke drugs of excessief alcoholgebruik.
- 9) Thoracale röntgenfoto positief voor of verdacht van actieve tuberculose.

- 10) Vrouwelijke patiënt die momenteel zwanger is of borstvoeding geeft of van plan is om tijdens het onderzoek of binnen drie maanden na de laatste dosis van het IP zwanger te worden.
- 11) Vrouwelijke patiënt in de vruchtbare leeftijd (tenzij operatief gesteriliseerd) zonder negatieve urinetest op zwangerschap bij de screening en de inclusie.
- 12) De patiënt heeft momenteel een gastro-intestinale (GI) ziekte anders dan de ZvC (bijv. colitis ulcerosa, kortedarmsyndroom, malabsorptie, intestinale obstructie). Dit betreft ook patiënten met een stoma, ileum-pouch, een eerdere ileo-rectale anastomose, een geschiedenis van proctocolectomie maar geen subtotale colectomie, drainerende fistels of abcessen, of patiënten die enterale voeding via een voedingssonde of parenterale voeding krijgen.
- 13) Behandeling met immunosuppressiva of antikankermiddelen (bijv. azathioprine, 6-MP, 6 thioguanine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, sirolimus (rapamycin), tacrolimus, thalidomide, cyclofosfamide of cyclosporine) in de afgelopen 3 maanden voor de screening.
- 14) Behandeling met intraveneuze (i.v.)/rectale steroïden voor de ZvC, antibiotica (bijv. metronidazol of ciprofloxacine) of voortdurend herhaald gebruik van niet steroïde anti inflammatoire middelen (NSAID*s) in de afgelopen 2 weken voor de screening.
- 15) Behandeling met Tysabri® of remmers van TNF-* in de afgelopen 8 weken voor de screening.
- 16) Behandeling met een 5-ASA-formulering (orale mesalazine) in een vaste dosis van 2,4 g/dag of hoger (niet hoger dan de aanbevolen dosis) in de week voor de screening.
- 17) Patiënten bij wie de dosis orale corticosteroïden in de afgelopen 2 weken voor de screening is veranderd of die voortdurend worden behandeld met prednisolon in een dosis van meer dan 25 mg/dag of corresponderende doses van andere corticosteroïden.
- 18) Patiënten die in de afgelopen 4 weken voor de screening met het gebruik van orale corticosteroïden zijn gestopt.;19) Patiënten bij wie een eerdere behandeling met biologische geneesmiddelen voor ZvC (bijv. Tysabri® of remmers van TNF- *) niet is aangeslagen of die onvoldoende reageerden of deze behandeling niet verdroegen. ;20) Patiënten die in de afgelopen 8 weken voor de screening een gastro-intestinale operatie hebben ondergaan (met uitzondering van een appendectomie en ileocaecale resectie) of die naar verwachting tijdens de studie een GI-operatie nodig zullen hebben.;21) De patiënt heeft in de afgelopen 90 dagen voor de screening bloed afgestaan (bijv. voor bloeddonatie of deelname aan een klinisch onderzoek) of minstens 450 ml bloed verloren (1 eenheid bloed), of heeft in de afgelopen 7 dagen voor de screening plasma gedoneerd.
- 22) De patiënt heeft in de afgelopen 3 maanden voor de toediening van het onderzoeksproduct deelgenomen aan een klinisch onderzoek waarin hij of zij een experimenteel middel kreeg.
- 23) Patiënten die niet bereid of in staat zijn om zich aan de procedures te houden die in het onderzoeksprotocol zijn beschreven.
- 24) Patiënten die volgens de onderzoeker om een andere reden niet geschikt zijn voor deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

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:	07-10-2011
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TRK-170
Generieke naam:	TRK-170

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
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	EUCTR2011-000854-44-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01345799
CCMO	NL36737.018.11