

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, parallelle studie met verschillende doses ter evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van PF-00547659 bij patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa (TURANDOT).

Gepubliceerd: 12-02-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Primaire doelstelling* De dosisrespons en doeltreffendheid van PF-00547659 bij het opwekken van klinische remissie te karakteriseren, gebaseerd op de Mayo-score bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa. Secundaire doelstellingen* De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38440

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A7281009 (9002/0123)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontstekingsziekte van de darm, Colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: by the sponsor (Pfizer Inc)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek, Fase 2b, PF-00547659

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het deel van de proefpersonen in klinische remissie in week 12, zoals gedefinieerd door een totale Mayo-score van 2 punten of lager en geen individuele subscore hoger dan 1 punt en een subscore voor rectale bloeding van 0 of 1.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* Het deel van de proefpersonen met een klinische respons in week 12 met een verlaging van de totale Mayo-score ten opzichte van de nulmeting van ten minste 3 punten en een verlaging van minstens 30% in de subscore voor rectale bloeding van ten minste 1 punt of een absolute subscore van 0 of 1.

* Het deel van de proefpersonen met mucosale genezing in week 12 (gedefinieerd als een absolute Mayo-subscore voor endoscopie van 0 of 1).

* Het deel van de proefpersonen met een verandering in de partiële Mayo-score ten opzichte van de nulmeting van * 2 en geen individuele subscore > 1 in week 4, 8 en 12.

* Verandering ten opzichte van de nulmeting in de Mayo-score en de individuele Mayo-scores in week 4, 8 en 12.

- * Verandering ten opzichte van de nulmeting in fecaal calprotectine in week 4, 8 en 12.
- * Verandering ten opzichte van de nulmeting in hsCRP in week 4, 8, 12.
- * Verandering in de loop der tijd in het gemiddelde IBDQ-domein en de totale scores van de nulmeting tot week 12.
- * Het deel van de proefpersonen met een totale score voor IBDQ van * 170 in week 12.
- * De veiligheid en verdraagbaarheid geëvalueerd op basis van de frequentie van ongewenste voorvallen (AE's), ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) en ongewenste voorvallen die leiden tot beëindiging van de studiebehandeling.
- * Concentratietijdprofiel van PF-00547659.

Verkennde eindpunten

- * Verandering ten opzichte van de nulmeting in de SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) in week 4, 8 en 12.
- * Percentage proefpersonen met een verlaging van de SCCAI-scores van * 3 punten in week 4 en 12.
- * Percentage proefpersonen met klinische remissie in week 4, 8 en 12, gedefinieerd als een totale SCCAI-score van < 2 punten.
- * Laboratoriumtests, elektrocardiogrammen (ecg's) en vitale functies worden samengevat.

Gezondheidsuitkomsten

- * Het deel van de proefpersonen met een klinisch betekenisvolle verandering in

de totale score voor IBDQ (* 16 punten) in week 12.

* Veranderingen in de loop der tijd in de EQ 5D* (European Quality of Life 5 Dimensions) vragenlijst en de scores voor de EQ 5D visueel analoge schaal (VAS) vanaf de nulmeting tot week 12.

Verkenkende biomarkers:

* Vrij MAdCAM in het bloed (nulmeting, week 2, 4 en 12) voor modellering van de farmacokinetiek/farmacodynamiek.

* Er worden optionele colonbiopsies uitgevoerd bij de nulmeting en in week 12 voor de opsomming van subsets T cellen, CD34+-cellen en subsets B cellen, en voor de bepaling van RNA-transcripties en eiwitten die in verband worden gebracht met CU, ontsteking en het werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

* Er wordt bloed afgenomen bij de nulmeting, in week 4 en week 12 voor multiplex-analyses van RNA-transcripties en eiwitten die in verband worden gebracht met CU, ontsteking en het werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

* Er kunnen analyses die relevant zijn voor het begrijpen en behandelen van CU worden uitgevoerd op het deel van de fecesmonsters dat over is na de calprotectinebepaling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PF-00547659 is een volledig humane IgG2k anti-MAdCAM-1-monoklonale antistof die bindt aan humaan MAdCAM en de migratie van lymfocyten naar de darm en ontsteking van het maagdarmkanaal tegengaat. Het product is in ontwikkeling voor de behandeling van de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU).

Er is aangetoond dat PF-00547659 de MAdCAM-route blokkeert die de migratie van leukocyten naar de darm vermindert door de voornaamste interacties te remmen tussen MAdCAM en het $\alpha 4\beta 7$ -integrine die op lymfocyten tot uitdrukking komt. Hoewel selectieve targeting van de MAdCAM-receptoren nieuw is, zijn de verstoring van de lymfocytenmigratie door de binding van deze $\alpha 4\beta 7$ lymfocyten aan de MAdCAM-receptor te voorkomen en de resulterende werkzaamheid bij CU goed gedocumenteerd. Het voornaamste verschil is dat PF-00547659 de interactie blokkeert van $\alpha 4\beta 7$ lymfocyten met de MAdCAM-receptor door selectief te binden aan de receptor. De voornaamste plaatsen waar MAdCAM tot expressie komt in normaal weefsel zijn de ingewanden, pancreas, maag, slokdarm, milt en in mindere mate de long, lever en blaas, maar niet in het centrale zenuwstelsel (CZS). PF-00547659 bindt ook niet aan VCAM en zal daarom naar verwachting niet werkzaam zijn voor de behandeling van multiple sclerose of van invloed te zijn op de migratie of bewaking door lymfocyten in het CZS.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- * De dosisrespons en doeltreffendheid van PF-00547659 bij het opwekken van klinische remissie te karakteriseren, gebaseerd op de Mayo-score bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.

Secundaire doelstellingen

- * De inductie van de klinische response te evalueren, gebaseerd op de Mayo-score bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * De veiligheid en verdraagbaarheid van PF-00547659 te evalueren bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * De concentratietijdcurve van PF-00547659 te bepalen.
- * Het effect van een inductiebehandeling met PF-00547659 op metingen van de kwaliteit van leven te evalueren bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.

Verkennde doelstelling

- * De relatie tussen de farmacokinetiek, farmacodynamiek en klinische eindpunten te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2B, parallelle, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebogecontroleerde studie met verschillende doses bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa. Er worden vier subcutane (s.c.) dosisniveaus (7,5, 22,5, 75 en 225 mg) van PF-00547659 versus placebo (in een verhouding van 1:1:1:1:1) onderzocht. Ongeveer 300 proefpersonen zullen willekeurig worden toegewezen aan 1 van 5 behandelingsgroepen voor de 12 weken durende behandelingsperiode, gestratificeerd op basis van hun status voor eerdere behandeling met anti TNF-therapie (naïef of ervaren). Proefpersonen die

de behandelingsperiode van 12 weken voltooiën worden ingeschreven in de open-label vervolgstudie (A7281010) of gaan door met de follow up en verlengde contactperiodes van deze studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke proefpersoon krijgt een of meer s.c. dosissen van het onderzoeksgeneesmiddel en placebo op dag 1 (nulmeting), week 4 (dag 28) en week 8 (dag 56).

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen die aan dit onderzoek zullen deelnemen hebben beperkte behandelopties aangezien minstens één conventionele therapie zoals steroïden, immunosuppressiva en/of anti-TNF's, niet heeft gewerkt. Er zijn geen andere biologische geneesmiddelen dan anti-TNF's die momenteel voor gebruik bij colitis ulcerosa zijn geregistreerd. Natalizumab (Tysabri®) is de enige behandeling die momenteel in de Verenigde Staten op de markt is voor patiënten met de ziekte van Crohn bij wie anti-TNF's niet gewerkt hebben en er zijn geen goedgekeurde geneesmiddelen voor deze groep voor colitis ulcerosa. Natalizumab heeft een incidentie van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) van 0,1% (1:1000)⁸, waardoor het onaanvaardbaar is voor de meeste mensen met de ziekte van Crohn en hun artsen. PF 00547659, een anti-MAdCAM monoklonaal antilichaam dat onderzocht wordt voor de behandeling van zowel de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa, biedt een nieuw werkingsmechanisme dat anders is dan dat van natalizumab. Er is geen verstoring van de bewaking door lymfocyten van het centrale zenuwstelsel, omdat het geneesmiddel bindt aan de MAdCAM-receptor die zich voornamelijk in de adertjes van het maagdarmkanaal bevindt en in mindere mate in de long, lever en milt, maar die niet aanwezig is in het centrale zenuwstelsel. Natalizumab bindt aan de $\alpha 4\beta 7$ en $\alpha 4\beta 1$ lymfocyten en voorkomt hun binding aan MAdCAM in het maagdarmkanaal. Daarom kan de werkzaamheid bij patiënten met colitis ulcerosa vergelijkbaar zijn. Natalizumab voorkomt echter ook dat deze lymfocyten binden aan VCAM9 in de plexus choroideus die verantwoordelijk is voor de werkzaamheid van het middel bij multiple sclerose. PF 00547659 toonde een gunstig veiligheidsprofiel in het fase 1-onderzoek met enkele en meerdere doses dat werd uitgevoerd bij patiënten met colitis ulcerosa. Vanwege de beperkte veiligheidsgegevens worden er echter extra voorzorgsmaatregelen getroffen om de veiligheid van de patiënten te waarborgen. Gelijktijdige, langdurige toediening van immunosuppressiva aan de patiënten is niet toegestaan, omdat het gebruik daarvan in verband is gebracht met een toegenomen risico op PML bij MS-patiënten die Tysabri innemen. Het soort immunosuppressiva is echter heel anders dan de immunosuppressiva die worden gebruikt bij inflammatoire darmziekten en het is niet bekend of een inflammatoire ziekte van het centrale zenuwstelsel de patiënten vatbaarder maakt voor PML. Daarom dienen de patiënten in week 8 de immunosuppressiva af te bouwen en tegen week 12 ermee te zijn gestopt als ze van plan zijn om met het open-label verlengingsonderzoek te

beginnen. Aanbevolen strategieën voor afbouwen zijn te vinden in bijlage 11.

Controle van de patiënten omvat onder andere gestandaardiseerde gerichte neurologische beoordelingen en monsters voor JC-virus DNA die elke maand gedurende het onderzoek en tijdens de follow-upperiode zullen worden afgenomen. Op zijn minst worden monsters bij de nulmeting en aan het einde van het onderzoek getest. Alle nieuwe onverklaarbare neurologische bevindingen zullen leiden tot direct neurologisch overleg met passende acties. Bovendien zal een externe commissie voor gegevenscontrole worden opgezet om alle patiënten met onverklaarde neurologische bevindingen te beoordelen. In week 12 krijgen de patiënten de gelegenheid om open-label PF 00547659 te krijgen of over te gaan naar de follow-upperiode van dit protocol waarin ze elk soort reddingstherapie kunnen krijgen.

Gezien het gebrek aan behandelopties voor patiënten met colitis ulcerosa bij wie minstens één conventionele therapie niet heeft gewerkt, lijkt PF 00547659 met zijn aparte werkingsmechanisme en bekende veiligheidsprofiel een gunstig risico-batenprofiel te hebben. De extra voorzorgsmaatregelen met betrekking tot PML zullen ervoor zorgen dat het vertrouwen in PF 00547659 voor toekomstige ontwikkeling toeneemt.

Volledige informatie over deze verbinding kan worden gevonden in het Single Reference Safety Document, dat voor dit onderzoek de huidige Investigator*s Brochure is.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
US

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)

De proefpersonen moeten aan alle volgende inclusiecriteria voldoen om in aanmerking te komen voor inschrijving in de studie:

1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd geïnformeerde toestemmingsdocument dat aangeeft dat de proefpersoon (of een wettige vertegenwoordiger) is geïnformeerd over alle relevante aspecten van de studie.
2. De proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om aan de studie deel te nemen, de beoordelingen voor proefpersonen te voltooien, de geplande bezoeken aan de kliniek af te leggen en te voldoen aan alle vereisten van het protocol, zoals blijkt uit de schriftelijke geïnformeerde toestemming.
3. Mannelijke en/of vrouwelijke proefpersonen van * 18 en * 65 jaar ten tijde van de geïnformeerde toestemming.
4. Een diagnose van CU gedurende * 3 maanden. Er moet een biopsierapport beschikbaar zijn om de histologische diagnose in de brondocumentatie van de proefpersoon te bevestigen. Ook moet er een rapport beschikbaar zijn in de brondocumentatie dat de ziekteduur en -graad documenteert (bv. proctosigmoïditis, linkszijdige colitis en pancolitis), gebaseerd op een eerdere colonoscopie. NB: Er zal een colonoscopie met biopsie moeten worden uitgevoerd indien deze documentatie niet beschikbaar is.
5. Moet een flexibele sigmoïdoscopie (of colonoscopie, indien de voorkeur daarnaar uitgaat) ondergaan die indicatief is voor een actieve CU (Mayo-endoscopische subscore van ten minste 2) tijdens de screening, nadat aan alle andere inclusiecriteria is voldaan.
6. Moet aan actieve ziekte voorbij het rectum lijden (> 15 cm actieve ziekte bij de endoscopie tijdens de screening).
7. Moet actieve CU hebben met een totale Mayo-score van 6 tot 12 punten en een matige tot ernstige ziekte bij de endoscopie (Mayo-endoscopische subscore van ten minste 2).
8. Ten minste één conventionele therapie zoals mesalamine, steroïden en immunosuppressiva (AZA, 6-MP of MTX) of anti-TNF moet hebben gefaald of niet zijn verdragen. De proefpersonen worden gestratificeerd op basis van eerdere ervaring(en) met anti-TNF*s (naïef of ervaren). Documentatie van de huidige en eerdere behandeling voor CU

(d.w.z. steroïden en immunosuppressiva) zullen worden geregistreerd voor aanvullende analyses en moeten in de brondocumentatie worden verstrekt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan een van de volgende voorwaarden worden niet in de studie opgenomen:

1. Proefpersonen die gediagnosticeerd zijn met onbepaalde colitis of de ziekte van Crohn. Proefpersonen met klinische bevindingen die wijzen op de ziekte van Crohn, bv. fistels of granulomen bij de biopsie zijn tevens uitgesloten.
2. Proefpersonen voor wie een geplande operatie dringend noodzakelijk is.
3. Proefpersonen met dysplasie of neoplasie van het colon.
4. Proefpersonen met toxisch megacolon.
5. Proefpersonen met primaire scleroserende cholangitis.
6. Proefpersonen met een bekende strictuur van het colon.
7. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van obstructie of resectie van het colon of de dunne darm.
8. Afwijkingen op de röntgenfoto's van de borst die standaard worden gemaakt voor het begin van een nieuwe biologische therapie, zoals de aanwezigheid van tuberculose (tbc), algemene infecties, hartfalen of een kwaadaardige aandoening. (Het röntgenonderzoek van de borst kan tot 12 weken vóór de opname in de studie plaatsvinden (screening). Documentatie van de formele aflezing moet zijn opgenomen en beschikbaar zijn in de brondocumentatie.)
9. Een ziektegeschiedenis of huidig bewijs hebben van een latente of actieve tuberculose-infectie, bewijs van eerdere of huidige actieve tuberculose via een borstradiografie, wonend met of regelmatig direct contact hebben met (een) persoon/personen met actieve tuberculose. Proefpersonen met een positieve Mantoux-huidtest met tuberculine (PPD) of een positieve Interferon Gamma Release Assay (IGRA te testen in het plaatselijke laboratorium van het ziekenhuis) tijdens de screening of binnen 12 weken voor de randomisatie. De volgende tests zijn aanvaardbaar: QuantiFERON® - TB Gold-test (QFT-G), QuantiFERON® - TB Gold In-Tube-test (QFT-GIT) en T-SPOT®-TB-test) tijdens de screening of binnen 12 weken voor de screening.
 - * Een positieve Mantoux-huidtest met tuberculine wordt gedefinieerd als * 5 mm induratie (of zoals gedefinieerd in het specifieke land of volgens de plaatselijke normen) na 48-72 uur, zonder eerdere BCG- (Bacillus Calmette-Guérin) vaccinatie in aanmerking te nemen. Documentatie van de gebruikte dosis en het gebruikte product voor de Mantoux-tuberculinetest en het officiële testresultaat moet worden verkregen en beschikbaar zijn in het studiedossier van de proefpersoon.
 - * Aan een IGRA wordt de voorkeur gegeven voor proefpersonen met een eerdere BCG-vaccinatie (te testen door het plaatselijke lab van het ziekenhuis). Documentatie van het gebruikte IGRA-product en het testresultaat moeten zich in de brondocumentatie van de proefpersoon bevinden.
10. Aanwezigheid van actieve darminfecties (positieve fecescultuur en -gevoeligheid). De aanwezigheid van Clostridium difficile of pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 7.2.4).

Bekende actieve, invasieve schimmelinfecties zoals histoplasmose. Proefpersonen met een klinische significante onderliggende ziekte die de proefpersoon vatbaar zou kunnen maken voor infecties. Een ziektegeschiedenis van ernstige infecties (die parenterale antibiotica en/of ziekenhuisopname noodzakelijk maakten) binnen 4 weken vóór het bezoek van de nulmeting. Pyoderma gangrenosum is toegestaan.

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:	06-09-2013
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2012-002030-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01620255
CCMO	NL43042.068.13