

Een fase I / II, open label, multicenter, pilot dosis-escalatie studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamiek van FFP104 te evalueren bij patiënten die gediagnosticeerd zijn met primaire biliaire cirrose (PBC)

Gepubliceerd: 21-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van deze studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van herhaalde doseringen van FFP104 te evalueren bij proefpersonen met PBC

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41920

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pilot Studie naar dosisverhoging van FFP104 bij PBC patienten

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

primaire biliaire cirrose; levercirrose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Fast Forward Pharmaceuticals B.V.

Overige ondersteuning: Fast Forward Pharmaceuticals B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosis-escalatie, primaire biliaire cirrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit is een verkennend onderzoek om de veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van FFP104 te evalueren. De algemene strategie om dit te analyseren is om de samenvattende gegevens te onderzoeken op trends onder de verschillende doseringen. Geen formele hypothese zal worden getest. Verkennende vergelijkingen tussen de dosis cohorten kunnen worden uitgevoerd met behulp van niet-parametrische statistische methoden.

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage proefpersonen met een daling van 10% in ALP t.o.v. baseline op 12 weken na dag 0 (eerste dosis FFP104)
- Het aandeel proefpersonen met 25% en 40% afname van ALP in week 4, 8, 12 na Dag 0
- Het aandeel proefpersonen met ALP $< 1.67 \times \text{ULN}$, een ALP afname $> 15\%$ en bilirubine binnen de normale waarden in week 4, 8, 12 en 24 na Dag 0
- Het aandeel proefpersonen met een biochemische reactie volgens de 'Paris I' criteria: ALP $\leq 3 \times \text{ULN}$ en AST $\leq 2 \times \text{ULN}$ en bilirubine $\leq 1 \text{ mg/dL}$ in week 4, 8, 12 en 24 na Dag 0

- het evalueren van de individuele en gemiddelde veranderingen in het serum ALP, ALT, AST, bilirubine, albumine, en GGT over de tijd (evalueren van individuele en gemiddelde veranderingen in lab waarden over tijd t.o.v. baseline) op week 2, 4, 8, 12, 16 en 24 na Dag 0
- Het evalueren van wijzigingen in de Mayo Risk Score op week 4, 8 12 en 24 t.o.v. baseline
- Het evalueren van wijzigingen van de PBC-40 Quality of Life vragenlijst op week 12 en 24 t.o.v. baseline
- het evalueren van wijzigingen van de pruritus m.b.v. de Visual Analog Scale (VAS) op week 12 en 24 t.o.v. baseline
- het evalueren van wijzigingen in de PK t.o.v. baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire biliaire cirrose (PBC) is een orgaanspecifieke auto-immuunziekte gekenmerkt door specifieke verlies van tolerantie voor een veelvoorkomende mitochondriaal antigen, component E2 van het pyruvaat dehydrogenase complex (PDC-E2). De functies van CD40 in immuunregulatie suggereren dat CD40-CD154 interacties een rol kunnen spelen bij ziekten waarbij afwijkende immuunresponsen kenmerkend zijn, bijv. autoantilichamen of chronische ontsteking. De CD40-CD154 (CD40L) co-stimulerende route is gevalideerd in diermodellen als een veelbelovende klinische doelwit voor de behandeling van auto-immuunziekte. In een nieuw muizenmodel van autoimmuun cholangitis, verminderde antiCD40L antistof de leverontsteking en AMA antilichamen tot 12 weken behandeling.

Het onderzoeksproduct, FFP104 is een gedeimmuniseerde versie van een eerder onderzochte chimerische monoklonaal antilichaam (ch5D12) dat zich specifiek richt op menselijke CD40. Er zijn goede aanwijzingen dat FFP104 een gunstig effect zal hebben op de twee cruciale pathogene mechanismen in PBC: 1) chronische ontsteking, en 2) apoptose van gal epitheelcellen

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van herhaalde doseringen van FFP104 te evalueren bij proefpersonen met PBC

Onderzoeksopzet

Een Fase I/II, Open Label, Multicenter, Dosis Escalatie Studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie bestaat uit vier (4) doseringscohorten van elke 6 proefpersonen, te doseren met FFP104 zoals toegewezen. Elke Cohort zal een A & B deel hebben met 3 personen elk. De 4 doseringscohorten worden als volgt gedefinieerd: 1) 1.0 mg / kg FFP104 eenmaal per week toegediend gedurende 12 weken (totale blootstelling 12 mg / kg na 12 weken) 2) 2,5 mg / kg FFP104 eenmaal per week toegediend gedurende 12 weken (totale blootstelling 30 mg / kg na 12 weken) 3) 5,0 mg / kg FFP104 eenmaal per week toegediend gedurende 12 weken (totale blootstelling 60 mg / kg na 12 weken) 4) 5,0 mg / kg FFP104 eenmaal om de twee weken toegediend gedurende 12 weken (totale blootstelling 30 mg / kg na 12 weken) In het eerste cohort, nadat de eerste proefpersoon twee (2) doses FFP104 heeft gehad en er is aangetoond dat de dosering veilig is en verdragen wordt, kan de volgende proefpersoon worden ingeschreven en met twee doses gedoseerd worden voordat bevestigd wordt dat de derde proefpersoon kan worden ingeschreven. Nadat de tweede en derde proefpersoon in het eerste cohort twee (2) doses van FFP104 hebben gehad en hebben aangetoond dat de dosering veilig is en verdragen wordt, kunnen de volgende drie proefpersonen in dat cohort (deel B) worden ingeschreven. Voor latere cohorten moeten tenminste drie proefpersonen uit het voorgaande cohort 4 weken studiemedicatie hebben ontvangen, voordat er met het volgende hogere doseringscohort gestart mag worden. Op dat moment worden de veiligheid van en verdraagbaarheid door de behandelde proefpersonen beoordeeld door de PI en de sponsor met ondersteuning van de Medical Monitor en DSMB. Nadat de tweede en derde proefpersoon in deel A van het cohort twee (2) doses van FFP104 hebben gehad en hebben aangetoond dat de dosering veilig is en verdragen wordt, zullen de volgende drie proefpersonen in dat cohort (deel B) kunnen worden ingeschreven. Alle drie de proefpersonen in deel A van een cohort moet minstens twee (2) keer worden gedoseerd voordat de PI, Sponsor en MM hun goedkeuring voor het inschrijven van proefpersonen in deel B van een cohort. Beslissingen over dosisverhoging zijn gebaseerd op de beoordelingen van de veiligheid en verdraagbaarheid door de PI en sponsor ondersteund door MM en DSMB. De deelnemende centra zullen dan worden geïnformeerd dat zij proefpersonen kunnen zich inschrijven in het volgende doseringscohort.

Inschatting van belasting en risico

Fase I/II klinische studies bij patiënten met Psoriatic arthritis en de ziekte van Crohn hebben tot nu toe nog beperkte gegevens opgeleverd over het toedienen van FFP104.

Op dit moment loopt er nog een studie bij gezonde vrijwilligers om de

veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische en farmacodynamische veranderingen te evalueren. Dit wordt de eerste klinische studie om FFP104 te evalueren bij patiënten met PBC waarbij een gunstig effect te verwachten is op twee belangrijke pathogene mechanismen van PBC.

Middels het testen van 3 verschillende meervoudige doseringen van FFP104, zal deze studie worden gebruikt om een therapeutische dosis te selecteren voor toekomstige studies.

Proefpersonen krijgen gedurende een periode van 12 weken verschillende doseringen van FFP104 toegediend en gezien de halfwaardetijd van FFP104 zullen zij vervolgens nog 12 weken worden vervolgd, zodat voldoende gegevens over de veiligheid worden verzameld op basis van het farmacokinetische profiel van FFP104.

Veiligheid en farmacodynamische beoordelingen zijn geselecteerd om proefpersonen op basis van de huidige kennis van het werkingsmechanisme van FFP104 bewaken.

Om deze informatie te kunnen verzamelen zullen proefpersonen het ziekenhuis 17 keer bezoeken in een periode van 24 weken. Deze bezoeken variëren in lengte van 1 tot 5 uur, afhankelijk van de studiemedicatie infusen en andere procedures die moeten worden gedaan. Geen onmiddellijk therapeutisch effect is te verwachten in dit oriënterend onderzoek echter er zijn bevindingen uit onderzoek bij muizen en weefsel onderzoek dat het geneesmiddel mogelijk een positieve uitwerking kan hebben op PBC en de zieke galwegen. Het geneesmiddel is echter experimenteel en is nog nooit aan patiënten met PBC toegediend. Deze studie word gedaan om te onderzoeken of het geneesmiddel veilig is en mogelijk een positieve uitwerking heeft op PBC. Voor de toekomst kan het onderzoek ook nuttige gegevens opleveren voor de behandeling van mensen met PBC of andere auto-immune aandoeningen.

Vanwege het feit dat deelname aan deze studie zeer tijdrovend is voor proefpersonen, zowel in aantal bezoeken als in lengte van deze bezoeken, zullen proefpersonen gecompenseerd worden voor hun tijd tot een maximum van $\approx$ 900 (afhankelijk van het aantal bezoeken dat zij afleggen).

Hoewel de gegevens beperkt zijn, is het bekend dat > 90% van alle proefpersonen in eerdere klinische studies een of andere vorm van behandelingsgerelateerd bijwerkingen ervaarden die licht tot matig van aard waren. Slechts 12% (6/47) van de proefpersonen had ernstige bijwerkingen. In geen van de studies zijn er mensen overleden.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen waren afwijkende laboratoriumwaarden met stijgende leverenzymwaarden. Sommige proefpersonen ervaarden ernstige hoofdpijn, duizeligheid, spierpijn of koorts. Daarnaast is het mogelijk om een **allergische reactie op de studiemedicatie ontwikkelen waaronder jeuk, huiduitslag en / of ademhalingsmoeilijkheden.

Contactpersonen

Publiek

Fast Forward Pharmaceuticals B.V.

Yalelaan 46
Utrecht 3584 CM
NL

Wetenschappelijk

Fast Forward Pharmaceuticals B.V.

Yalelaan 46
Utrecht 3584 CM
NL

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)

1. Bereid en in staat om schriftelijk toestemming voor deelname aan het onderzoek te verstrekken
2. Bereid en in staat om te voldoen aan alle studieprocedures en geplande bezoeken
3. Mannen en vrouwen in de leeftijd van 18 tot en met 75 jaar op het moment van ondertekening van de toestemmingsverklaring
4. Vastgestelde diagnose van PBC volgens de EASL criteria (Europese Vereniging voor de Studie van de Lever 2009): de diagnose PBC kan betrouwbaar worden vastgesteld bij

volwassen patiënten met anderszins onverklaarbare verhoging van ALP en de aanwezigheid van AMA ($\geq 1:40$) en/of AMA type M2. Een leverbiopsie is niet essentieel voor de diagnose van PBC bij deze patiënten, maar maakt het mogelijk de activiteit en stadium van de ziekte te beoordelen.

5. Een screening ALP serum waarde tussen 1,67 en 5 x ULN inclusief
6. Proefpersonen moeten gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan screening een stabiele dosis UDCA van 12-20 mg/kg/dag ontvangen of in de opinie van de onderzoeker intolerant zijn voor UDCA (geen UDCA ontvangen gedurende tenminste 8 weken voorafgaand aan screening)
7. Niet zwanger zijn of borstvoeding geven en niet van plan zijn om zwanger of vader van een kind te worden tijdens de studie. Vrouwelijke proefpersonen (in de vruchtbare leeftijd) moet bereid zijn om twee medisch geaccepteerde vormen van anticonceptie te gebruiken gedurende hun deelname en moeten bereid zijn om de zwangerschapstest(en) voor te leggen. Mannelijke proefpersonen moet akkoord gaan met een medisch geaccepteerd anticonceptiemethode gedurende de gehele studie, zoals hierboven beschreven, tenzij zij voorheen een vasectomie hebben ondergaan
8. In staat zijn adequaat te kunnen communiceren met studiepersoneel en voldoen aan de eisen van de gehele studie, of indien van toepassing met behulp van een verzorger

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Laboratorium screening resultaten
 - a. ALT $> 5 \times$ ULN
 - b. AST $> 5 \times$ ULN
 - c. Totale bilirubine $> 2 \times$ ULN. Geïsoleerde bilirubine $> 2 \times$ ULN is aanvaardbaar als bilirubine is gefractioneerd en directe bilirubine $< 35\%$ is
 - d. Totaal aantal witte bloedcellen < 3000 cells/mm³
 - e. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 1500 cells/mm³
 - f. Aantal trombocyten $< 100,000$ /mm³
 - g. Protrombine tijd (international normalized ratio (INR) > 1.2
2. BMI ≥ 35 of verdacht voor relevante niet alcoholische vette leverziekte (NAFLD) volgens het oordeel van de onderzoeker bij screening
3. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van of een bestaande virale hepatitis B of C (waaronder hepatitis B oppervlakte antigeen [HBsAg], hepatitis B kern antilichaam en het hepatitis C virus antilichaam [anti-HCV]), of positieve HIV antilichamen op het moment van screening
4. Proefpersonen die een lever- of andere orgaantransplantatie hebben ondergaan of verwachte noodzaak voor een orthotroop orgel transplantatie binnen een jaar, zoals bepaald door de Mayo Risk Score
5. Co-morbiditeit aan de lever of galwegen, zoals primaire scleroserende cholangitis, choledocholithiasis, acute of chronische hepatitis, auto-immune hepatitis, alcoholische lever ziekte, niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), acute infectie van het galwegsysteem of galblaas, voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen (secundair aan portale hypertensie), gediagnosticeerde cholangiocarcinoom of vermoeden op leverkanker

6. Terugkerende variceal bloedingen, ongecontroleerde encefalopathie, Child-Pugh klasse B / C, slokdarmspataders of refractaire ascites in de 6 maanden voorafgaand aan de screening (gedefinieerd als datum ondertekenen van toestemmingsverklaring)
7. Een familiegeschiedenis (meer dan één eerstegraads familielid) van meerdere trombotische gebeurtenissen of een persoonlijke geschiedenis van een veneuze of arteriële trombose zoals diepveneuze trombose, beroerte, myocardinfarct, longembolie, of perifere arteriële trombo-embolische voorvallen.
8. Inname van verboden medicatie binnen 6 maanden voorafgaand aan screening: azathioprine, colchicine, cyclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, pentoxifylline; fenofibraat of andere fibraten; budesonide en andere systemische corticosteroïden; potentieel hepatotoxische geneesmiddelen (met inbegrip van α -methyl-dopa, natrium valproïnezuur, isoniazide, of nitrofurantoïne)
9. Inname van verboden medicatie binnen 12 maanden voor screening: antilichamen of immunotherapie gericht tegen interleukines en andere cytokines of chemokines
10. Proefpersonen met recidiverende bacteriële infecties (beoordeeld door onderzoeker) binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, actieve bacteriële, schimmel- of mycobacteriële infecties waargenomen tijdens screening, of een recente infectie waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met antibiotica (binnen de 3 maanden vóór screening) noodzakelijk was.
11. Voorgeschiedenis van maligniteiten, met uitzondering van resected basaalceldcarcinoom, plaveiselceldcarcinoom van de huid, of geresecteerde cervicale atypia of carcinoma in situ
12. Inenting met een levend vaccin gedurende 4 weken voorafgaand aan screening, met uitzondering van griep vaccinatie en geen geplande inenting tijdens de studieperiode.
13. Bekende klinisch significante hartaandoeningen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte, instabiele angina pectoris, claudicatio, enz.), of het bewijs van een klinisch significante afwijkend elektrocardiogram (ECG) in de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan screening
14. Proefpersonen met bewijs van andere ernstige significante, acute of chronische medische of psychiatrische ziektes die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kunnen brengen, die de proefpersoon beperken in het vermogen de studie te voltooien en/of om de doelstellingen van de studie in gevaar brengen.
15. Recente geschiedenis (binnen 12 maanden voorafgaand aan screening) van alcohol- of drugsmisbruik of het niet-naleving van behandelingen of andere experimentele protocollen
16. Het gebruik van andere immunosuppressiva 4 weken vóór screening
17. Actieve tuberculose (TB) in het verleden of op dit moment verdacht voor TB waarvoor momenteel profylactische behandeling, een positieve TB test (zoals gedefinieerd door de lokale richtlijnen), en alle belangrijke afwijkingen op een thorax röntgenfoto binnen 3 maanden voor screening
18. Proefpersonen met een geplande chirurgische ingreep tijdens de studieperiode of die een operatie hebben ondergaan binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening
19. Bekende klinisch significante allergieën of overgevoeligheid voor geneesmiddelen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon kunnen beïnvloeden
20. Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de studiemedicatie of een eerdere gevoeligheidsreactie of andere klinisch significante reactie op intraveneuze geneesmiddelen of biologische therapie
21. Deelname aan een andere klinische studie binnen de afgelopen 30 dagen voor screening of zich nog bevinden in een wash-out periode van een andere klinische studie of het eerder hebben toegediend gekregen van FFP104 (PG102) of ch5D12 in deze of een andere studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-05-2015
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FFP104
Generieke naam:	FFP104

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2016
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	EUCTR2014-001638-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02193360
CCMO	NL49733.078.14