

Een multicenter open-label vervolgonderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van LYC-30937-EC bij proefpersonen met actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 24-10-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

De primaire doelstelling bestaat uit het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LYC-30937-EC bij proefpersonen met CU. Een verkennende doelstelling bestaat uit het beoordelen van symptomen van CU gedurende maximaal 44 weken.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42876

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LYC-30937-2002 (2474/0003)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa; chronisch ontstoken dikke darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lycera Corp.

Overige ondersteuning: The sponsor (Lycera Corp)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Fase 2, LYC-30937-EC, Open-label vervolgonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verkennde werkzaamheidseindpunten:

- De verandering in Mayo-subscore van de ontlastingsfrequentie bij in week 4, 8, 20, 32 en 44 in vergelijking met de subscore van de ontlastingsfrequentie in week 8 van onderzoek LYC-30937-2001
- De verandering in Mayo-subscore van rectale bloeding in week 4, 8, 20, 32 en 44 in vergelijking met de subscore van rectale bloeding in week 8 van onderzoek LYC-30937-2001

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunt

- De incidentie en het type ongewenste voorvallen (adverse events: AE's), ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events: SAE's) en AE's die leidden tot het staken van de behandeling, laboratoriumbepalingen, metingen van vitale parameters, ECG's en lichamelijke onderzoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekten zoals CU, CD en niet-specifieke colitis zijn

chronische auto-immuunziekten met een aanzienlijke on vervulde medische behoefte. De manifestaties van de ziekte zijn onvoorspelbaar, kunnen progressief zijn en kunnen in bepaalde gevallen resulteren in levensbedreigende complicaties. Huidige therapieën met kleine moleculen geven voornamelijk symptoomverlichting, en huidige biologische therapieën resulteren in aanhoudende remissie bij minder dan respectievelijk 25% en 50% van de patiënten met CU en CD. Bij alle behandelingsopties zijn er aanzienlijke bedenkingen ten aanzien van de veiligheid, met name een verhoogd risico op infecties als gevolg van aanhoudende immuunsuppressie. Er zijn nieuwe behandelingsopties nodig omdat chirurgische resectie van de darm een noodzakelijke interventie blijft voor een aanzienlijk gedeelte van de patiënten, zelfs na de introductie van biologische middelen als behandelingen. Sinds de introductie van nieuwere middelen (2003-2011) zijn de operatiepercentages voor patiënten met CD en CU afgenomen, maar ze blijven respectievelijk ~20% en ~8%. Er is dus een behoefte aan nieuwe orale behandelingsopties die remissie induceren, alsook instandhouding van de remissie gedurende langdurige toediening, met een verlaagd risico op immuunsuppressie.

Het rationale voor de beoordeling van LYC-30937-EC begint ermee dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat lymfocyten een specifiek metabool fenotype vertonen dat hun specifieke effectorfunctie bevordert. De energie die nodig is voor de normale activering van lymfocyten wordt dus verschaft via aerobe glycolyse, terwijl chronisch geactiveerde pathogene lymfocyten hun adenosinetrifosfaat (ATP) voornamelijk produceren via oxidatieve fosforylering (OXPHOS) die plaatsvindt in de mitochondria. OXPHOS is op haar beurt afhankelijk van de activiteit van het mitochondriale enzym ATP-synthase (F1F0-ATPase) dat het eindcomplex in de mitochondriale ademhalingsketen vormt en verantwoordelijk is voor de vorming van ATP. Er is aangetoond dat modulatie van het F1F0-ATPase (ATPase) met kleinmoleculaire allosterische middelen zoals LYC-30937 (ATPase-modulatoren) leidt tot een toename van reactieve zuurstofverbindingen en hyperpolarisatie van de mitochondriale membraan. Deze veranderingen leiden, samen met andere bio-energetische afwijkingen en redoxafwijkingen, tot apoptose van gevoelige cellen. Door de specifieke rol van het ATPase bij het differentiële metabolisme van deze lymfocytensubsets zorgen ATPase-modulatoren daarom voor een selectieve depletie van chronisch geactiveerde pathogene lymfocyten, terwijl de normale lymfocytaire functie wordt gespaard. In overeenstemming met dit werkingsmechanisme is aangetoond dat ATPase-modulatoren werkzaam zijn in verschillende preklinische knaagdiermodellen voor auto-immuunziekten (arthritis, lupus, psoriasis, 'graft versus host'-ziekte en IBD), zonder effect op normale immuunresponsen (geen effect op primaire of secundaire responsen in muriene immunisatiemodellen voor de T-celafhankelijke antilichaamrespons en adoptieve transfer).

Samengevat is LYC-30937-EC de eerste van een klasse orale ATPase-modulatoren met een nieuw werkingsmechanisme waarvan naar verwachting zal worden aangetoond dat het klinische werkzaamheid zal hebben zonder gegeneraliseerde immuunsuppressie. In het algemeen zou dit profiel aanzienlijke voordelen voor

de behandeling van IBD kunnen opleveren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling bestaat uit het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LYC-30937-EC bij proefpersonen met CU.

Een verkennende doelstelling bestaat uit het beoordelen van symptomen van CU gedurende maximaal 44 weken.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicenter, multinationalaal, open-label fase 2-vervolgonderzoek voor het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LYC-30937-EC bij proefpersonen met CU. Geschikte proefpersonen zijn mannelijke en vrouwelijke volwassen proefpersonen die onderzoek LYC-30937-2001 hebben voltooid en die voldoen aan de criteria voor geschiktheid volgens de inclusie- en exclusiecriteria.

Er zijn 3 afzonderlijke fasen van dit onderzoek, zoals hieronder samengevat:
Geschiktheid: De geschiktheid wordt bepaald bij bezoek 6/in week 8 van het dubbelblinde onderzoek LYC-30937-2001. Proefpersonen die voldoen aan alle vereisten voor deelname, inclusief het afronden van de procedures van bezoek 6/week 8 van LYC-30937-2001, waaronder endoscopie, zullen het open-label onderzoeksmiddel uitgereikt krijgen en worden geïnstrueerd de volgende ochtend te beginnen met het innemen van open-label onderzoeksmiddel.

Open-label behandelingsperiode: Proefpersonen krijgen LYC-30937-EC 25 mg eenmaal daags [q.d.]. Proefpersonen zullen in week 2, 4, 6, 20, 32 en 44 terugkomen naar de kliniek voor afronding van de beoordelingen, zoals beschreven in het schema van handelingen.

Follow-up: Er wordt 1 follow-upbezoek afgelegd in week 46 in het kader van de laatste veiligheidscontrole.

Derhalve worden alle proefpersonen gedurende ongeveer 46 weken gevolgd, waaronder 44 weken voor de behandeling en 2 weken voor de follow-up.

Maximaal ongeveer 120 proefpersonen kunnen open-label onderzoeksmedicatie krijgen in maximaal ongeveer 66 centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen LYC-30937-EC 25 mg eenmaal daags [q.d.].

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de resultaten van het voor het eerst bij mensen uitgevoerde

onderzoek dat in rubriek 2.4 wordt beschreven, zijn enkelvoudige doses van maximaal 300 mg veilig en goed verdraagbaar gebleken (in het gedeelte van het onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis (single ascending dose; SAD), en blootstellingen waargenomen met toediening eenmaal daags gedurende 7 dagen in dosisgroepen van 100 en 200 mg in het gedeelte van het onderzoek met meervoudige oplopende doses (multiple ascending dose; MAD) waren vergelijkbaar met die welke werden waargenomen in het SAD-gedeelte van het onderzoek. De EC-capsule is ontwikkeld om te zorgen dat het onderzoeksmiddel in lumaal weefsel in het ileum en colon vrijkomt. Bovendien is LYC-30937 matig oplosbaar in water en distribueert het zich bij voorkeur naar het colon en minder naar plasma. Daarom wordt voorspeld dat het voornamelijk werkt via lokale effecten in het maagdarmkanaal, met beperkte systemische blootstelling. Opgemerkt dient te worden dat er met ieder klinisch onderzoeksmiddel een risico op AE's bestaat. Op basis van de menselijke blootstellingen in het fase 1-onderzoek bij gezonde proefpersonen en in het fase 1b-onderzoek bij proefpersonen met actieve CU zijn er geen veiligheidssignalen gedetecteerd. Er waren geen klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden en de proefpersonen konden het middel goed verdragen. In fase 2 hebben de proefpersonen actieve CU. Ze krijgen ook gedurende 8 weken het onderzoeksmiddel toegediend. Proefpersonen zullen nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke AE's of afwijkende laboratoriumwaarden die zich kunnen voordoen. Vanwege het effect van een vetrijke maaltijd op de absorptie, waargenomen bij het onderdeel in het fase 1-onderzoek waarin het effect van voedsel werd bepaald, worden proefpersonen geïnstrueerd hun onderzoeksmiddel nadat ze 's ochtends wakker zijn geworden op de nuchtere maag in te nemen. Ze mogen niet eten tot ongeveer 1 uur na het innemen van het onderzoeksmiddel. In het dubbelblinde fase 2-onderzoek (LYC-30937-2001), dat proefpersonen zullen voltooien voordat ze worden opgenomen in dit open-label vervolgonderzoek, zal een Data Safety Monitoring Committee worden gevormd voor extra toezicht op de veiligheid. De voordelen van het onderzoeksmiddel bij proefpersonen met actieve CU worden in dit onderzoek geëvalueerd; daarom is op dit tijdstip elk voordeel theoretisch. Er zijn nog geen onderzoeken naar de werkzaamheid uitgevoerd vóór het dubbelblinde fase 2-onderzoek en dit vervolgonderzoek. Het rationale om dit middel bij proefpersonen met CU te onderzoeken, is gebaseerd op het werkingsmechanisme van LYC-30937 en op preklinische diermodellen voor IBD.

Contactpersonen

Publiek

Lycera Corp.

Plymouth Rd. NCRC 2800
Ann Arbor MI 48109

US

Wetenschappelijk

Lycera Corp.

Plymouth Rd. NCRC 2800
Ann Arbor MI 48109
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)

Voor opname in het onderzoek moet zijn voldaan aan elk van de volgende inclusiecriteria.

1. Heeft de 8 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode van onderzoek LYC-30937-2001 voltooid.
2. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om tijdens het onderzoek adequate anticonceptiemethoden te gebruiken. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen moeten 2 zeer doeltreffende vormen van anticonceptie gebruiken, tenzij ze chirurgisch zijn gesteriliseerd, de partner een vasectomie heeft ondergaan of tenzij ze tijdens de deelname aan het onderzoek en tot 30 dagen na hun laatste dosis onderzoeksmiddel seksuele onthouding zullen toepassen. Zeer doeltreffende methoden van anticonceptie in dit onderzoek zijn onder meer: spiraaltje, hormonale anticonceptiemiddelen (oraal, pleister, langwerkend injecteerbaar anticonceptivum, implantaat), dubbele barrière-methode (condoom of pessarium met spermicide).
3. Niet zwangere en geen borstvoeding gevende vrouwen die niet van plan zijn zwanger te worden tijdens deelname aan dit onderzoek.
4. De onderzoeker acht het veilig en mogelijk voordelig om deel te nemen.
5. Is in staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan het handelingenschema, zoals opgenomen in rubriek 6.2 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die zich presenteren met een van het volgende, mogen niet aan dit onderzoek deelnemen:

1. Proefpersonen die LYC-30937-2001 hebben voltooid, maar een ernstig ongewenst voorval ondervonden dat werd geacht verband te houden met het onderzoeksproduct (IP), of die een instabiele medische aandoening hebben, of die naar de mening van de onderzoeker om een andere reden niet aan dit onderzoek zouden moeten deelnemen.

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:	19-04-2017
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2017

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-003633-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02764229
CCMO	NL59170.056.16