

Een fase II, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, parallel groep pilot studie met als doel de veiligheid en werkzaamheid van FFP104 te evalueren bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 22-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus toegediende FFP104 in patiënten met actieve ziekte van Crohn te evalueren na herhaalde toedieningen van FFP104.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43739

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pilotstudie naar veiligheid en werkzaamheid van FFP104 bij Ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

ernstige ontsteking van een deel van de darmen, Ziekte van Crohn; terugkerende

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Fast Forward Pharmaceuticals B.V.

Overige ondersteuning: Fast Forward Pharmaceuticals B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch darmonsteking, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van intraveneus toegediende FFP104 bij patiënten met actieve ziekte van Crohn na herhaalde doseringen FFP104.

Secundaire uitkomstmaten

Beoordelen van de klinische respons (verlaging van de uitgangswaarde van de CDAI met 100 punten en met 70 punten) en klinische remissie (CDAI <150) op 6 weken (dag 42) en op andere tijdstippen in de studie.

Beoordelen van de effecten van intraveneus toegediende FFP104 op de mucosa bij patiënten met actieve ziekte van Crohn :

- Endoscopie met gebruik van de Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity (CDEIS) (Dag 42)
- Histologie (inclusief evaluaties van de immuuncel infiltratie) (Dag 42)
- Fecaal calprotectine (Dag 28, 42, 84)
- C-reactief proteïne (CRP) (alle visites)

Karakteriseren van de farmacokinetiek (systemische blootstelling na intraveneuze toediening) van FFP104 bij patiënten met actieve ziekte van Crohn.

Beoordelen van de farmacodynamische eigenschappen van intraveneus toegediende FFP104 bij patiënten met actieve ziekte van Crohn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische darmontsteking (IBD) is een groep chronische ontstekingsziekten van de darm, waarvan ziekte van Crohn en colitis ulcerosa de twee belangrijkste ziektebeelden zijn. Ondanks wetenschappelijk onderzoek is de precieze oorzaak van IBD nog niet bekend. Het is ook nog niet mogelijk om het ziekteverloop te voorspellen of om te voorspellen hoe iemand zal reageren op behandeling. Om duidelijkheid hierover te krijgen is meer wetenschappelijk onderzoek nodig.

FFP104 is een monoklonaal antilichaam van de humane immunoglobuline subklasse IgG4 dat humaan CD40CD154 cellulaire signalering antagoneert. Middels antagonisme van CD40 wordt verwacht de CD40-CD154 aangedreven immuunrespons te modificeren en dit kan derhalve nut hebben bij door het immuunsysteem veroorzaakte en systemische inflammatoire ziekten zoals psoriatische artritis, psoriasis, primaire biliaire cirrose en de ziekte van Crohn. Er zijn goede aanwijzingen dat het geneesmiddel FFP104, de voortdurende ontsteking en pathogene processen bij de ziekte van Crohn zal verstoren. De chimère voorganger van FFP104 liet initieel positieve resultaten zien in patiënten met de Ziekte van Crohn. Deze studie onderzoekt het effect van de gehumaniseerde antistof vorm.

Doel van het onderzoek

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus toegediende FFP104 in patiënten met actieve ziekte van Crohn te evalueren na herhaalde toedieningen van FFP104.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase II, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, parallelle groep pilotstudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden gerandomiseerd in één van de drie behandelingsgroepen: 1. 2.5 mg / kg FFP 104 drie keer toegediend gedurende 15 dagen (dag 0, 7, 14) met optioneel 3 extra doseringen op dag 21, 28 en 35 2. 5,0 mg / kg FFP104 drie keer toegediend gedurende 15 dagen (dag 0, 7, 14) met optioneel 3 extra doseringen op dag 21, 28 en 35 3. placebo (0,9% zoutoplossing) driemaal toegediend gedurende 15 dagen (dag 0, 7, 14) met optioneel 3 extra doseringen op dag 21, 28 en 35

Inschatting van belasting en risico

De beschikbare gegevens over het gebruik van FFP104 bij mensen is beperkt en de keuze voor de dosering is gebaseerd op de veiligheid en verdraagzaamheid die geobserveerd is in preklinische studies en drie fase I/II studies: ch5D12 bij patiënten met de ziekte van Crohn, een studie met PG102 (voormalige naam van FFP104) bij patiënten met actieve arthritis psoriatica en de nog lopende studie met PG102 bij gezonde vrijwilligers.

Er zijn goede aanwijzingen dat het onderzoeksmedicijn FFP104 invloed heeft op de voortdurende ontstekingen en het onderliggende proces dat de ziekte van Crohn veroorzaakt. De chimere voorganger van FFP104 liet initieel positieve resultaten zien in patiënten met de Ziekte van Crohn. Deze studie onderzoekt het effect van de gehumaniseerde antistof vorm.

In deze studie worden patiënten geëvalueerd na 3 tot 6 doseringen FFP104 van 2,5 mg/kg (totale dosering van 7,5 tot 15 mg/kg) of 5.0 mg/kg (totale dosering van 15 tot 30 mg/kg). Deze doseringen zijn gekozen op basis van de beschikbare informatie van klinische en niet-klinische studies met PG102, en naar aanleiding van de klinische en niet-klinische evaluatie van het nauw verwante molecuul ch5D12. Deze gegevens tonen aan dat de structurele, functionele en toxicologische karakteristieken van FFP104 (PG102) vergelijkbaar zijn met die van ch5D12.

Een laatste bezoek op dag 84 (week 12) is zodanig gepland dat het mogelijk is voldoende veiligheidsinformatie te verzamelen over het farmacokinetisch profiel van FFP104, mede rekening gehouden met de halfwaardetijd. De keuze voor de veiligheidsbeoordelingen zijn gebaseerd op de huidige kennis van het werkingsmechanisme van FFP104.

Om het mogelijk te maken al deze informatie te verzamelen bezoeken de deelnemende patiënten het ziekenhuis in totaal 7 tot 9 maal over een periode van 14 weken. De lengte van deze bezoeken varieert van 1 tot 5 uur en is afhankelijk van eventuele toediening van de onderzoeksmedicatie en andere procedures. Er wordt vanwege de relatieve korte behandelperiode geen langdurig therapeutisch effect voor patiënten verwacht. Echter deze studie kan informatie opleveren welke zal leiden tot verdere ontwikkeling en klinisch onderzoek van

FFP104 bij patiënten met de ziekte van Crohn.

De meest voorkomende ongewenste voorvallen, bekend uit eerdere trials, met een incidentie van meer dan 5% en door onderzoekers geacht worden verband te houden met FFP104, waren: hoofdpijn (16%), koorts (10%), ALT stijging (8%), duizeligheid (8%) en AST stijging (7%). Deze bijwerkingen waren van tijdelijke aard en meestal mild tot matig van aard. De veranderingen in ALT en AST waren tijdelijk en alle waarden waren genormaliseerd tegen het einde van de studie. Vergelijkbare medicijnen hebben deze laboratorium veranderingen in de lever transaminase waarden aangetoond, maar op dit moment is het niet duidelijk wat deze veranderingen heeft veroorzaakt en wat hun betekenis is. Deze veranderingen in de lever transaminase waarden waren tijdelijke, beïnvloedden de leverfunctie niet, en gingen niet gepaard met veranderingen in de bilirubine.

Al deze gegevens in overweging nemend zijn wij van mening dat het uitvoeren van dit onderzoek verantwoord is.

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 te geven.
- 2) Man of vrouw in leeftijd van 18 tot en met 75 jaar.
- 3) patiënten die minstens al 3 maanden gediagnostiseerd zijn met de ziekte van Crohn, waarbij de colon en / of ileum is aangedaan en waarbij de diagnose is bevestigd door radiologisch, endoscopisch of histologisch onderzoek.
- 4) patiënten met actieve ziekte van Crohn gedefinieerd als een Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score tussen 220 en 450, inclusief, bij de screening.
- 5) patiënten met actieve ontstekingsziekte, zoals gedefinieerd door Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity (CDEIS) ≥ 8 of CDEIS ≥ 4 in gevallen van geïsoleerde ileitis of postileocecale resectie (bepaald door een centrale geblindeerde beoordelaar).
- 6) TNF-naïeve of eerder zijn blootgesteld aan anti-TNF middelen op een geregistreerde dosis (zoals infliximab, adalimumab of certolizumab pegol) waarbij de behandeling ten minste 8 weken voor Baseline is gestaakt als gevolg van onvoldoende respons, verlies van respons of intolerantie zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- 7) Voorgaande blootstelling aan één inductie regime vedolizumab (maximaal 5 infusies op een geregistreerde dosis) is toegestaan als de behandeling ten minste 75 dagen voor Baseline gestopt is door onvoldoende respons of intolerantie.
- 8) adequate nier- en leverfunctie zoals vastgesteld door de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven, of in de vruchtbare leeftijd zijn en die geen medisch geaccepteerde vorm van anticonceptie gebruiken. Mannelijke deelnemers die, met hun partners, niet bereid om medisch geaccepteerde anticonceptie te gebruiken gedurende het onderzoek.
- 2) Aanwezigheid van ileostomies, colostomies of rectale zakjes of een voorgeschiedenis van proctocolectomie of totale colectomie. Patiënten met een stoma of ileoanaal zakje (patiënten met een eerdere ileo-rectale anastomose zijn niet uitgesloten).
- 3) Patiënten met het korte darm syndroom, zoals bepaald door de onderzoeker.
- 4) Voorgeschiedenis van mucosale dysplasie van de colon.
- 5) Patiënt heeft momenteel een aanzienlijke mechanische obstructie (stenose of vernauwing).
- 6) Patiënt met een huidige diagnose van colitis ulcerosa of onbepaalde colitis.

- 7) Vaccinatie met een levend vaccin binnen 4 weken voor screening, uitgezonderd het griepvaccin en geen geplande immunisaties heeft binnen de periode van de studie.
- 8) Actieve of latente tuberculose (tbc) of tuberculose-infectie; TB beoordeling en profylaxe zal worden uitgevoerd volgens de lokale voorschriften en richtlijnen.
- 9) Proefpersonen met een geschiedenis van of lopende chronische of terugkerende infectieziekte binnen de 12 maanden voorafgaand aan screening.
- 10) Positieve feces kweek voor Clostridium binnen de laatste 6 maanden voorafgaand aan de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-11-2016
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FFP104
Generieke naam:	FFP104

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2017
Soort:	Amendement

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	EUCTR2015-001678-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02465944
CCMO	NL53289.078.15