

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase 2-onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van NGM282, toegediend gedurende 12 weken bij patiënten met Primaire Scleroserende Cholangitis (PSC)

Gepubliceerd: 17-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: • Evalueren van het behandel-effect van NGM282 zoals gemeten aan de hand van de gemiddelde verandering in alkalinefosfatase (ALP) vanaf baseline tot week 12 bij patiënten met PSC. Secundaire doelstellingen: • Beoordelen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43892

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NGM 15-0106

Aandoening

- Galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

galwegziekte, ontsteking en fibrose van de galwegen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NGM Biopharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NGM282, primaire scleroserende cholangitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor dit onderzoek zal de gemiddelde verandering in ALP zijn bij patiënten met bevestigde PSC na 12 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten zullen worden onderzocht:

Werkzaamheid en farmacodynamiek (PD)

- Relatieve verandering t.o.v. baseline in week 12 in ALP
- Veranderingen en relatieve veranderingen t.o.v. baseline in week 12 in
 - o ALT, AST, bilirubine (totaal, direct) en GGT
 - o C4 en serumgalzuren
- Gal-gemedieerde absorptie zoals gemeten aan de hand van vet oplosbare vitaminen en fecaal vetgehalte
- Veranderingen in pruritus en vermoeidheid, zoals gemeten aan de hand van het wekelijks gemiddelde van de dagelijkse Numeric Rating Scale-scores
- Incidentie en ernst van met IBD gepaard gaande darmsymptomen

- Incidentie en ernst van acute cholangitis

Veranderingen in cholestatische symptomen, veiligheid en verdraagbaarheid

- Veiligheid en verdraagbaarheid van NGM282 bij proefpersonen met PSC bij 12 weken behandeling aan de hand van de prevalentie van AE's, LISSA-resultaten, veranderingen in laboratoriumbeoordelingen van klinische veiligheid, veranderingen in lichaamsfuncties, veranderingen in ecg's, veranderingen in lichamelijk onderzoek en de prevalentie van gelijktijdige gebruikte medicatie
- De absolute en relatieve veranderingen t.o.v. baseline in week 12 van totale cholesterol, HDL-cholesterol en LDL-cholesterol

Farmacokinetiek

- De blootstelling aan 1 mg en 3 mg NGM282 bij proefpersonen met PSC na 12 weken behandeling

Verkenkende farmacodynamiek

- Beoordelen van de veranderingen vanaf baseline tot week 12 van het volgende:
 - o Calprotectine
 - o Fecale microbiom-samenstelling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een multicentrische evaluatie van NGM282 in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen bij toediening gedurende 12 weken als dagelijkse subcutane (SC) injectie bij patiënten met PSC. Ongeveer 60 patiënten zullen worden gerandomiseerd, verdeeld over ongeveer 40-45 centra wereldwijd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Evalueren van het behandel-effect van NGM282 zoals gemeten aan de hand van de gemiddelde verandering in alkalinefosfatase (ALP) vanaf baseline tot week 12 bij patiënten met PSC.

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van NGM282 bij patiënten met PSC bij 12 weken behandeling.

- Evalueren van de relatieve verandering t.o.v. baseline in week 12 in ALP.

- Evalueren van de absolute en relatieve verandering t.o.v. baseline in week 12 van het volgende:

- o Alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST), bilirubine (totaal, direct) en gamma glutamyl transpeptidase (GGT)

- o Totale cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol en triglyceriden

- o 7 alfa hydroxy 4 cholesterol 3 one (C4) en serumgalzuren

- o Gal-gemedieerde absorptie zoals gemeten aan de hand van vet oplosbare vitaminen en fecaal vetgehalte

- Beoordelen van veranderingen in pruritus en vermoeidheid

- Vergelijken van NM282 versus placebo met betrekking tot de incidentie en ernst van:

- o Met inflammatoire darmziekte (IBD) gepaard gaande darmsymptomen tijdens de onderzoeksperiode.

- o Acute cholangitis tijdens de onderzoeksperiode.

- Evalueren van de blootstelling aan 1 mg en 3 mg NGM282 bij patiënten met PSC.

- Vergelijken van de dosisgerelateerde veranderingen in veiligheids-, verdraagbaarheids- en farmacodynamische (PD) parameters.

Verkennde doelstellingen:

- Beoordelen van de veranderingen vanaf baseline tot week 12 van het volgende:

- o Calprotectine

- o Fecale microbiom-samenstelling

- o Verkennde fibrosemarkers

Onderzoekopzet

Dit is een multicentrische evaluatie van NGM282 in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen bij toediening gedurende 12 weken als dagelijkse subcutane (SC) injectie bij patiënten met PSC. Ongeveer 60 patiënten zullen worden gerandomiseerd, verdeeld over ongeveer 40-45 centra wereldwijd.

De te onderzoeken patiënten hebben bevestigde PSC zoals gedefinieerd aan de hand van een verhoogd ALP en cholangiografie of leverhistologie consistent met PSC. De aanwezigheid van IBD is toegestaan evenals behandeling met stabiele doses biologische, immunosuppressieve of systemische corticosteroïdentherapie. Ursodeoxycholzuur (UDCA)-therapie is toegestaan in stabiele doses gedurende ten minste 3 maanden en < 27 mg/kg/dag. Patiënten met gedecompenseerde cirrose, cholangiocarcinoom (gediagnosticeerd of vermoed), acute cholangitis of recentelijk geplaatste galkanaalstents zullen van dit onderzoek worden uitgesloten. Van alle patiënten met gelijktijdige IBD zal worden vereist dat

ze binnen 12 maanden voor de screening een colonoscopie hebben gehad waaruit geen dysplasie is gebleken. De patiënten zullen bij de screening een magnetische resonantie cholangiopancreatografie (MRCP) ondergaan. De patiënten zullen het informatie- en toestemmingsformulier (ICF) tijdens of voorafgaand aan het screeningsbezoek ondertekenen, en zullen screeningsbeoordelingen ondergaan ter verificatie van geschiktheid voor het onderzoek (maximaal 6 weken).

Op dag 1 zullen de proefpersonen naar een van de drie behandelingsarmen (NGM282 1 mg, NGM282 3 mg of placebo) worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1. De proefpersonen zullen bij randomisatie worden gestratificeerd naar gelijktijdige UDCA of niet UDCA, om een gelijke verdeling over de drie groepen te garanderen. De proefpersonen zullen instructies voor het zelf toedienen van onderzoeksgeneesmiddel en voorlichting ontvangen en er zal een wekelijkse kit met onderzoeksgeneesmiddel worden uitgedeeld. De toewijzing van de behandelingen zal gedurende de hele onderzoeksperiode geblindeerd zijn voor de centra, proefpersonen, Sponsor en Medische Monitor.

De eerste dosis (dag 1) en de doses in week 1, 2, 4, 8 en 12 zullen door de proefpersonen zelf worden toegediend in het ziekenhuis, en alle overige doses tot en met week 12 zullen thuis door de proefpersonen zelf worden toegediend. De toediening dient voor elke dosis om ongeveer dezelfde tijd 's ochtends plaats te vinden, zowel in het ziekenhuis als thuis.

De proefpersonen komen in week 1, 2, 4 en 8 terug naar de kliniek om de behandeling te beoordelen en om wekelijkse kits met onderzoeksgeneesmiddel in ontvangst te nemen. Het ziekenhuisbezoek aan het Einde van de Behandeling (EB) zal plaatsvinden in week 12. De proefpersonen komen in week 16 terug naar de kliniek voor een End of Study (EOS) follow upbezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen zullen gedurende 12 weken worden behandeld met NGM282 of placebo, en zullen worden gemonitord na afronding van hun laatste dosis NGM282 of placebo (4 weken). De individuele deelname zal in totaal ongeveer 22 weken duren.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico:

Zie Section 5 in de Investigator's Brochure voor de bijwerkingen van de studiemedicatie.

Mogelijke risico's in verband met onderzoeksgelateerde procedures

- Bloedafname: Een bloedmonster laten afnemen kan zorgen voor wat ongemak, blauwe plekken, een lichte infectie of bloedingen op de afnameplaats.
- ECG: Als gevolg van de plakkers die bij het uitvoeren van het ecg op uw huid

worden aangebracht bestaat de kans op huiduitslag of lichte irritatie van de huid op de plaats waar de plakkers worden aangebracht.

- MRCP: Bij magnetische resonantie-cholangiopancreatografie wordt gebruikgemaakt van een sterk magnetisch veld. Dit is op zich niet schadelijk, maar geïmplanteerde medische hulpmiddelen die metaal bevatten kunnen slecht gaan werken of problemen veroorzaken tijdens het onderzoek. Als er bij u hulpmiddelen zijn geïmplant, informeer dan voorafgaand aan de procedure de onderzoeksarts.

Er kunnen zich ook bijwerkingen en ongemakken voordoen die nu nog niet bekend zijn.

Voordeel:

NGM282 is een potentieel belangrijke therapeutische optie voor de behandeling van PSC d.m.v. farmacologische FGF19 signaling om de synthese te verminderen van toxische galzuren.

Contactpersonen

Publiek

NGM Biopharmaceuticals, Inc.

Gateway Blvd 630
San Francisco 94080
US

Wetenschappelijk

NGM Biopharmaceuticals, Inc.

Gateway Blvd 630
San Francisco 94080
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)

Inclusiecriteria

Patiënten die voldoen aan de volgende criteria kunnen worden opgenomen in het onderzoek:

1. Mannen en vrouwen tussen de 18 en 75 jaar oud, die in staat zijn om de instructies te begrijpen en de onderzoeksprocedures op te volgen, en die bereid zijn om een toestemmingsformulier (ICF) te ondertekenen.;2. Bevestigde diagnose van PSC op basis van twee van de volgende drie criteria:

- a. Historisch bewijs van een verhoogde ALP > ULN, van eender welk laboratorium
- b. Leverbiopsie komt overeen met PSC

Patienten met small-duct PSC op leverbiopsie moeten gelijktijdig gediagnosticeerd zijn met IBD

c. Abnormale cholangiografie die overeenkomt met PSC, gemeten via MRCP, ERCP of percutane transhepatische cholangiografie;3. Proefpersonen moeten bepaalde aanvullende laboratoriumparameters in gespecificeerde bereiken hebben bij screening, als volgt:

- a. ALP > 1,5 × ULN
- b. Totaal bilirubine ≤ 2,5 mg/dL
- c. ALT en AST < 5 × ULN
- d. Serum creatinine < 2 mg/dL of creatinineklaring > 60 mL/min via Cockcroft-Gault-berekening
- e. Bloedplaatjes < 100 K/uL
- f. International Normalized Ratio (INR) ≤ 1,3 (bij afwezigheid van warfarine of andere antistollingstherapie)
- g. Koolhydraat antigeen 19-9 (CA19-9) ≤ 130 U/mL

Patienten met een CA 19-9 > 130 U/mL mogen geincludeerd worden als ze twee resultaten hebben die minimaal 4 weken, maximaal 1 jaar van elkaar gescheiden, en niet meer dan 50 U/mL van elkaar verschillen.;4. Patiënten die ursodeoxycholzuur (UDCA) gebruiken mogen ingeschreven worden als ze voldoen aan de volgende criteria:

- a. Totale dagelijkse dosis van < 27 mg/kg/dag
- b. Minimaal 12 weken behandeling
- c. Geen significante dosisveranderingen in de 8 weken voorafgaand aan screening
- d. Minimale uitwasperiode van 12 weken voorafgaand aan screening indien gestopt wordt met UDCA;5. Patiënten met concomitante IBD mogen ingeschreven worden als ze voldoen aan de volgende criteria:
 - a. Colonoscopie binnen 12 maanden voorafgaand aan screening zonder aanwijzing van dysplasie
 - b. Geen episode van IBD exacerbatie of IBD exacerbatie-gerelateerde bloederige diarree of

aanwijzingen van een exacerbatie binnen 6 maanden voorafgaand aan screening en tot en met Dag 1

c. Stabiele doses biologische behandelingen, immunosuppressieve of systemische corticosteroïden (< 10 mg/dag) gedurende > 12 weken voorafgaand aan screening en tot en met Dag 1

Vedolizumab is een uitgesloten biologische behandeling;6. Vrouwelijke patiënten komen in aanmerking voor het onderzoek als ze voldoen aan de volgende criteria:

a. Niet zwanger of borstvoeding gevend

b. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen, gedefinieerd als vrouwen die een hysterectomie of bilaterale oöforectomie gehad hebben, medisch gedocumenteerd ovariumfalen hebben of die gedocumenteerd postmenopauzaal zijn (follikelstimulerend hormoon

> 40 mIU/mL);OF;Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, gedefinieerd als vrouwen < 55 jaar oud met

2 jaar amenorroe die voldoen aan beide volgende criteria:

i. Zowel een negatieve zwangerschapstest met serum bij screening als een negatieve zwangerschapstest met urine voorafgaand aan randomisatie

ii. Correct en consequent gebruik van een van de volgende anticonceptiemethoden en daarbij een mannelijke partner die condooms gebruikt vanaf screening tot en met 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel:

1. hormonale anticonceptiemiddelen

2. spiraaltje met een faalpercentage van < 1% per jaar

3. cervixkapje of pessarium met spermicide

4. sterilisatie door tubaligatie

5. vasectomie bij de mannelijke partner;7. Mannelijke proefpersonen moeten instemmen met het correcte en consequente gebruik van condooms in combinatie met een van de bovengenoemde anticonceptiemethoden, vanaf de datum van toestemming tot en met 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.;8. Proefpersonen moeten in staat zijn om zich te houden aan de instructies voor subcutane zelftoediening van het onderzoeksgeneesmiddel en in staat zijn om het onderzoeksschema van procedures te voltooien.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

Mogelijke proefpersonen worden uitgesloten van het onderzoek bij aanwezigheid van een van de volgende condities;;1. Klinisch significante acute of chronische leverziekte of een andere etiologie dan PSC.

a. Patiënten met stabiel behandelde, overlappende PSC en auto-immuun hepatitis (AIH) mogen worden ingeschreven in het onderzoek.

i. Stabiel behandelde, overlappende PSC/AIH wordt gedefinieerd als zijnde op een consistent immunosuppressieve therapie voor minimaal 12 weken, en geen bewijs voor een hepatische exacerbatie gedurende deze periode.;2. Secundaire of IgG4-gerelateerde scleroserende cholangitis;3. Aanwezigheid van een klinisch relevante dominante strictuur op MRCP bij

screening.

a. Patiënten met een dominante strictuur kunnen worden ingeschreven als de onderzoeker van mening is dat er geen tekenen zijn op een MRI of cholangiografie die wijzen op cholangiocarcinoom of dat de strictuur niet zal leiden tot significante schommelingen in ALP tijdens screening of tijdens de onderzoeksperiode.

b. Patienten met een dominante strictuur moeten gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan de screening een bilirubine hebben van ≤ 2.5 mg/dL.;4. Plaatsing van een stent in het galkanaal of een percutane drain in het galkanaal binnen 6 maanden voorafgaand aan screening

a. Patienten die ballondilatatie van een strictuur hebben ondergaan mogen, na minimaal 4 weken na deze procedure, ingeschreven worden in het onderzoek;5. Ziektegeschiedenis van, aanwijzingen voor of een sterk vermoeden van cholangiocarcinoom of andere hepatobiliaire maligniteit op basis van beeldvorming, laboratoriumwaarden bij screening en/of klinische symptomen;6. Acute cholangitis binnen 12 weken voorafgaand aan screening en tot en met Dag 1.

a. Chronische antibiotica ter preventie van cholangitis zijn toegestaan in het onderzoek.

b. Intermitterend gebruik van antibiotica als aannemelijke behandeling van cholangitis is toegestaan zolang het buiten het 12 weken window voorafgaand aan de screening gebeurt.;7. Aanwijzingen voor gedecompenseerde cirrose (Child-Pugh B or C) op basis van histologie, relevante medische complicaties of laboratoriumparameters.

a. Patiënten met gecompenseerde cirrose mogen ingeschreven worden in het onderzoek.

b. Patienten met pre-sinusoidale slokdarmspataderen zonder voorgeschiedenis of bewijs van bloeding mogen ingeschreven worden zolang er geen bewijs is voor hepatische decompensatie.;8. Eerdere levertransplantatie;9. Elke contra-indicatie of onmogelijkheid tot het verkrijgen van een screening-MRCP of colonoscopie (alleen bij patiënten met gelijktijdige IBD, indien er geen historische colonoscopie binnen het venster van 12 maanden beschikbaar is);10. Elektrocardiogram (ecg) bij screening met klinisch significante afwijkingen zoals vastgesteld door de onderzoeker;11. Positief getest op HBsAg, HCV-RNA of anti-HIV;12. Voorgeschiedenis van gediagnosticeerde of behandelde maligniteit in de afgelopen 2 jaar (recent gelokaliseerde behandeling van squameuze of niet-invasieve basaalcelhuidkankers is toegestaan; cervicaal carcinoom in situ is toegestaan indien op de juiste manier behandeld voorafgaand aan screening); proefpersonen die onderzocht worden op maligniteit komen niet in aanmerking. ;13. Klinisch relevant drugs- of alcoholgebruik binnen 12 maanden voorafgaand aan screening. Een positieve screening op drugs is een reden voor uitsluiting van de proefpersoon, tenzij dit verklaard kan worden door een voorgeschreven medicatie.;14. Gebruik van verboden concomitante geneesmiddelen zoals beschreven in paragraaf 5.7 binnen 4 weken voorafgaand aan de visite op Dag 1;15. Patiënten met ernstige allergische of anafylactische reacties op recombinante therapeutische proteïnen, fusieproteïnen of chimerische, humane of gehumaniseerde antilichamen;16. Deelname aan een onderzoek naar een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken of vijf halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan screening;17. Historische of klinisch significante instabiele of onbehandelde ziekte of andere ernstige medische aandoening die kan interfereren met de behandeling en beoordeling van proefpersonen of naleving van het protocol;18. Een acute of chronische aandoening of andere ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker de mogelijkheid van de patiënt om aan dit klinische onderzoek deel te nemen

en/of het te voltooien zou beperken;19. Aanwezigheid van andere omstandigheden (bv. geografisch of sociaal), werkelijk of geprojecteerd, die naar het oordeel van de onderzoeker een beperking zouden kunnen vormen voor de deelname van de patiënt voor de duur van het onderzoek;20. Dienstverband bij NGM, een deelnemend gecontracteerd onderzoeksbureau (CRO) of de onderzoekslocatie (vast contract, tijdelijk contract of aangestelde persoon die verantwoordelijk is voor het uitvoeren van het onderzoek) of personen die naaste familie van een NGM-medewerker, deelnemend CRO of medewerker van de onderzoekslocatie zijn (waardoor problemen door belangenverstrengeling zouden kunnen ontstaan). Naaste familie wordt gedefinieerd als echtgen(o)t(e), ouder, kind, broer of zus, biologisch dan wel geadopteerd.

De onderzoeker heeft het recht om beoordelingen/procedures te herhalen als hij of zij meent dat er een grote kans bestaat dat de resultaten foutief zijn en de werkelijke waarden van de proefpersoon niet nauwkeurig weerspiegelen. Herhaalde beoordelingen/procedures moeten binnen de screeningsperiode van 6 weken worden uitgevoerd, vóór randomisatie, en een proefpersoon mag slechts één keer opnieuw gescreend worden op deze laboratoriumwaarden.

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:	16-06-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: NGM282
Generieke naam: rec-h-FGF19

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

11 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase 2-ond ... 25-05-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-003392-30-NL
CCMO	NL55396.018.15