

Een fase II, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, parallelgegroepeerd, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en klinische werkzaamheid van MT-1303 bij deelnemers met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 03-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstellingen • Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van MT-1303 bij patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn • Het evalueren van de klinische werkzaamheid van MT-1303 bij patiënten met matige tot ernstige...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44387

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mitsubishi MT-1303-E13

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd (MTPE)

Overige ondersteuning: The pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Matig/Ernstig actieve ziekte van Crohn, MT1303, Phase II

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

- Het gedeelte deelnemers met een afname van 100 punten ten opzichte van baseline in CDAI-score (d.w.z. CDAI 100) bij bezoek 6 (week 12)

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

- Het gedeelte deelnemers met een afname van 70 punten ten opzichte van baseline in CDAI-score (d.w.z. CDAI 70) bij bezoeken conform protocol.
- Het gedeelte deelnemers met een afname van 100 punten ten opzichte van baseline in CDAI-score (d.w.z. CDAI 100) bij andere bezoeken conform protocol.
- Het gedeelte deelnemers dat klinische remissie bereikt (d.w.z. CDAI-score <150) bij bezoeken conform protocol.
- CDAI-score en -verandering ten opzichte van baseline in CDAI-score bij bezoeken conform protocol.

Farmacodynamiek

- Lymfocytentellingen en subgroepen lymfocyten, de veranderingen hierin ten opzichte van baseline, en percentage van baseline bij bezoeken conform protocol.

Farmacokinetiek

- Farmacokinetische concentratie MT-1303 en de actieve metaboliet MT-1303-P bij bezoeken conform protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sfingosine 1-fosfaat (S1P), een multifunctionele fosfolipide-mediator, ontstaat uit sfingosinekinase en bindt vijf typen G-proteïnegekoppelde S1P-receptoren (S1P1-, S1P2-, S1P3-, S1P4- en S1P5-receptoren). Het is bewezen dat S1P en de S1P-receptor een cruciale rol spelen in het verdwijnen van lymfocyten uit secundaire lymfoïde organen, omdat is waargenomen dat bij muizen lymfocyten zonder lymfocytisch S1P1 niet in staat waren om uit secundaire lymfoïde organen weg te gaan richting periferie.

Fingolimod (FTY720), de beste modulator in zijn klasse voor S1P-receptoren, is op grote schaal op de markt gebracht en heeft een goede werkzaamheid aangetoond bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). De actieve metaboliet, fingolimod-fosfaat, neemt S1P1-receptoren intensief op en werkt als functionele antagonist bij lymfocytische S1P1-receptoren. Op die manier remt fingolimod het vertrek van S1P1-afhankelijke lymfocyten uit secundaire lymfoïde organen naar de periferie, vermindert het de hoeveelheid circulerende lymfocyten (inclusief autoreactieve T-cellen) en vertoont immunomodulerende effecten. Over fingolimod is echter gemeld dat het een lichte verlaging van de hartslag van voorbijgaande aard veroorzaakt, die waarschijnlijk verband houdt met de agonistische activiteit bij S1P1- en S1P3-receptoren op atriale myocyten. Volgens de samenvatting van de productkenmerken voor fingolimod is de tijd die nodig is voor het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{max}) van fingolimod ongeveer 12-16 uur, en er is dus geen duidelijke correlatie tussen t_{max} en het tijdstip van bradycardie. De reden voor deze discrepantie is nog niet helemaal opgehelderd, maar vermoed wordt dat het te maken heeft met de verschillen in kinetiek tussen het bezetten en het opnemen van receptoren; de meest aannemelijke verklaring is dat het opnemen van S1P1/3-receptoren bij atriale myocyten zich sneller voltrekt (d.w.z. binnen 6 uur na de startdosis) dan bij lymfocyten. De opgenomen receptoren bij atriale myocyten worden niet

langer blootgesteld aan fingolimod, en om die reden is het onwaarschijnlijk dat later dan 6 uur na de dosis bradycardie optreedt.

MT-1303 is ontdekt door MTPC en ontwikkeld als een selectieve S1P-receptor, in de hoop dat het minder bijwerkingen heeft dan fingolimod. MT-1303 wordt effectief omgezet in de actieve metaboliet (S)-MT-1303-P in vivo. Bij mensen vertoont (S)-MT-1303-P een grotere selectiviteit voor de S1P1-receptoren en het heeft geen duidelijke affiniteit voor humane S1P2/3-receptoren. De lange halfwaardetijd (bij mensen ongeveer 380-400 uur) van MT-1303 en MT-1303-P geeft aan dat beide langzaam accumuleren naar steady-state in een periode van ongeveer 10 weken [19] (accumulatieratio 16-29 voor MT-1303 en 7-10 voor MT-1303-P). Dit farmacokinetische profiel pleit in het voordeel van behandeling met MT-1303, omdat lage startdoses MT-1303 weinig effect zullen hebben op de hartslag en geleidelijke desensibilisatie kan worden verwacht gedurende de weken waarin accumulatie plaatsvindt, waardoor dosistitratie niet meer nodig is.

Orale toediening van MT-1303 remt de ontwikkeling van colitis, geïnduceerd door adoptieve overdracht van CD4+CD45RB-rijke T-cellen bij muizen met ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID), een diemodel van inflammatoire darmziekte (IBD) [19]. Bovendien is MT-1303 effectief bij diemodellen voor multiple sclerose, psoriasis en systemische lupus erythematosus (SLE). Deze resultaten duiden op een therapeutisch potentieel van MT-1303 voor IBD, RRMS, psoriasis en SLE, terwijl het effect op de hartslag kleiner wordt ingeschat dan dat van fingolimod.

Het werkingsmechanisme van MT-1303, de potentiële modulatie van fysiologische en pathologische routes en het veiligheidsprofiel zijn aanleiding voor nader onderzoek met MT-1303 bij inflammatoire en auto-immuunziekten bij mensen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van MT-1303 bij patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn
- Het evalueren van de klinische werkzaamheid van MT-1303 bij patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn.

Secundaire doelstellingen

- Het verkennen van de farmacokinetiek van MT-1303 bij patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn
- Het verkennen van de farmacodynamiek van MT-1303 bij patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind,

parallelgegroepeerd, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en klinische werkzaamheid van MT-1303 bij patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 4 weken, een behandelingsperiode van 14 weken en een follow-up periode van 12 weken, met daarin 10 geplande bezoeken. Na screening worden er 80 geschikte patiënten 1:1 willekeurig toegewezen om MT-1303 0,4 mg te krijgen of een vergelijkbaar placebo. Het onderzoeksmiddel moet 's ochtends worden ingenomen, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip behalve bij bezoek 2 (de eerste dag van de behandeling) waarin de deelnemers het onderzoeksmiddel op de afdeling in het ziekenhuis krijgen en tenminste 48 uur worden gevolgd via een Holter-ECG (1 uur pre-dosis) waarvan de eerste 6 uur post-dosis plaatsvinden in het ziekenhuis (bezoek 2). Bij bezoek 4 en 7 vindt gedurende 24 uur een post-dosis Holter-ECG plaats (week 4 en 14 respectievelijk).

Deelnemers die de placebogecontroleerde behandelingsperiode van 14 weken afronden, hebben wellicht de optie om deel te nemen aan het open-label verlengingsonderzoek (MT-1303-E14) volgend op de behandelingsperiode. Tijdens het verlengingsonderzoek krijgen alle deelnemers MT-1303 0,4 mg gedurende maximaal 36 weken, ongeacht de behandeling die ze kregen in MT-1403-E13. Deelnemers die niet in aanmerking komen voor het verlengingsonderzoek doorlopen een veiligheidsopvolgingsperiode van 12 weken in MT-1303-E13.

Routinematige veiligheidsevaluaties (12-afleidingen ECG, vitale functies, klinische veiligheidslaboratoriumtests en lichamelijk onderzoek) en bijwerkingen worden tijdens de behandelingsperiode regelmatig vastgelegd. Daarnaast wordt gebruik gemaakt van het scoresysteem CDAI (activiteitsindex voor de ziekte van Crohn) voor het beoordelen van de klinische respons en klinische remissie na de behandeling.

Gelijktijdig gebruik van oraal 5-aminosalicylaat (5-ASA), oraal corticosteroïde in beperkte doses en niet-parenterale therapeutische voeding voor de behandeling van de ziekte van Crohn is toegestaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsperiode: Geschikte patiënten worden willekeurig toegewezen aan een behandeling van 14 weken met - eenmaal daags een orale capsule met 0,4 mg MT-1303 of - eenmaal daags een vergelijkbare placebo

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek is zorgvuldig opgezet met het oog op het minimaliseren van bekende en potentiële risico's voor de deelnemers; alle deelnemers worden gescreend om de kans op en de impact van die risico's zo klein mogelijk te

houden. Daarnaast zorgen veiligheidsmonitoring tijdens de behandeling en perioden van veiligheidsopvolging voor alle deelnemers ervoor dat onvoorziene effecten van deelname aan het onderzoek direct worden opgemerkt en op passende wijze worden beheerst.

Het protocol bevat goed gedefinieerde criteria op het niveau van de individuele deelnemer voor intensieve cardiovasculaire veiligheidsbewaking, inclusief verlengde bewaking (sectie 4.5.1) en permanente stopzetting van het onderzoeksmiddel (sectie 4.5). Bovendien blijft een onafhankelijke commissie voor het monitoren van gegevens en veiligheid (DSMB) toezicht houden op een selectie van de gegevens gedurende het gehele onderzoek, op regelmatige vooraf gedefinieerde tijdstippen. De DSMB is bevoegd tot het doen van aanbevelingen over voortzetting, stopzetting of aanpassing van het onderzoek, indien van toepassing (sectie 11.3). Als blijkt dat behandeling met MT-1303 niet langer klinisch of ethisch gerechtvaardigd is, zal het onderzoek MT-1303-E13 worden stopgezet.

Omdat het een 'proof-of-concept'-onderzoek betreft, zijn er geen gegarandeerde voordelen voor deelnemers; de verwachting is echter dat bij deelnemers die worden behandeld met MT-1303 sprake zal zijn van een selectieve vermindering van het aantal lymfocyten, hetgeen kan worden aangeduid als klinisch voordeel. Alle deelnemers kunnen een optie hebben om deel te nemen aan het open-label verlengingsonderzoek van 48 weken (MT-1303-E14), direct na de behandelingsperiode van 14 weken, als zowel de onderzoekers als de deelnemers hier mee akkoord gaan (sectie 5.2.3.4). Deze deelnemers moeten een afzonderlijk toestemmingsformulier ondertekenen om aan te geven dat zij willen deelnemen aan het verlengingsonderzoek. Tijdens de verlengingsperiode krijgen de deelnemers gedurende 36 weken eenmaal daags MT-1303 0,4 mg. Met het oog op de veiligheid van de deelnemers blijven de criteria voor het terugtrekken uit het onderzoek (sectie 4.5.3) van toepassing op onderzoek MT-1303-E14. Deelnemers die na de beoordelingen bij bezoek 7 (week 14/EOT [End of Treatment]) worden ingeschreven in MT-1303-E14, hoeven de veiligheidsopvolgingsperiode van 12 weken (bezoeken 8-10) van dit onderzoek (MT-1303-E13) niet te doorlopen.

Op basis van gegevens van niet-klinische en klinische onderzoeken met MT-1303 en de strategieën voor het minimaliseren van risico's, wordt het risico-batenprofiel van dit onderzoek over het geheel genomen beschouwd als acceptabel

Contactpersonen

Publiek

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd (MTPE)

Dashwood House 69 Old Broad Street
London EC2M 1QS

GB

Wetenschappelijk

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd (MTPE)

Dashwood House 69 Old Broad Street
London EC2M 1QS
GB

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. In staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de vereisten van het protocol.;2. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers in de leeftijd van 18 tot en met 65 jaar. Vruchtbare deelnemers moeten twee anticonceptiemethoden gebruiken gedurende het gehele onderzoek en tot 12 weken na stopzetting van het onderzoeksmiddel. Ten minste een van de anticonceptiemethoden moet een barrièremethode zijn. ;3. Diagnose van de ziekte van Crohn (in dunne en/of dikke darm), destijds bevestigd door endoscopie en histologie ten minste 3 maanden voor bezoek 1 (screening).;4. Eerder gebruik van corticosteroïden of immuunonderdrukkende middelen (zoals azathioprine [AZA]/ 6-Mercaptopurine [6-MP] of methotrexaat [MTX]) of anti-TNF-alfa-middelen (zoals infliximab, adalimumab of certolizumab pegol) voor de behandeling van de ziekte van Crohn.;5. Matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn, gedefinieerd door een CDAI-score van ≥ 220 tot ≤ 450 punten bij bezoek 1. ;6. C-reactief proteïne (CRP) ≥ 5 mg/l en/of fecale calprotectine ≥ 250 µg/g.;7. Een negatief resultaat van de ontlastingstest voor Clostridium difficile-toxinen bij bezoek 1. ;8. Negatieve resultaten voor zowel de QuantiFERON-TB Gold- (of T-SPOT-)test als de röntgenfoto van de borstkas (d.w.z. geen bewijs van tuberculose [TB]) bij bezoek 1.;Raadpleeg het protocol voor meer informatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose colitis ulcerosa, onbepaalde colitis, pseudomembraneuze colitis of coeliakie. ;2. Actieve enterocutaneuze, buik- of bekkenfistels, abcessen of fistels die waarschijnlijk tijdens het onderzoek moeten worden geopereerd.;3. Operatie in het maagdarmkanaal (inclusief appendectomie) binnen 12 weken voor bezoek 2 (baseline) of een geplande of noodzakelijk geachte operatie voor de ziekte van Crohn tijdens het onderzoek.;4. Voorgeschiedenis of bewijs van ileostomie, colostomie, rectale zak, significante stenose of extensieve resectie in het maagdarmkanaal die, naar het oordeel van de onderzoeker, de absorptie van geneesmiddelen kunnen beperken of die kunnen interfereren met de onderzoeksdoelen. ;5. Voorgeschiedenis of bewijs van niet-gereceerde adenomateuze darmpoliepen of dysplasie van het darmslijmvlies.;6. Chronisch gebruik van opioïden voor chronische pijn die naar het oordeel van de onderzoeker de door de deelnemer gerapporteerde CDAI-parameters zou beïnvloeden. ;7. Gebruik van co-medicatie zoals beschreven in het protocol. ;8. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van klinisch significante ziekte (behalve ziekte van Crohn) die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou kunnen interfereren met de doelen van het onderzoek of met de veiligheid van de deelnemer. ;9. Lichaamsgewicht ≤ 35 kg bij bezoek 1.;10. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening zoals beschreven in het protocol.;11. (Waarschijnlijke) noodzaak tot behandeling met klasse I of III anti-arritmica, bètablokkers, hartslagverlagende calciumkanaalblokkers of een ander hartslagverlagend geneesmiddel. ;12. Bekend groot risico op QT/QTc-verlenging, zoals een familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of plotseling overlijden.;13. Voorgeschiedenis of bekende aanwezigheid van cerebrovasculaire aandoeningen. ;14. Aanwezigheid of voorgeschiedenis (binnen 5 jaar voor de screening) van maligniteit, met uitzondering van succesvol behandelde basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen in situ van de huid.;15. Bekende voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infectie zoals TB, hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntie virus (HIV).;16. Vaccinatie met een levend vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan bezoek 2.;17. Diagnose diabetes mellitus (type I of II).;18. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van macula-oedeem, uveïtis of evolutieve retinopathie, of een andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker het risico op macula-oedeem kan vergroten.;19. Voorgeschiedenis van middelengebruik (drugs of alcohol) of een andere factor met een negatieve invloed op het vermogen van de patiënt tot het meewerken aan de onderzoeksprocedures.;20. Bekende voorgeschiedenis van allergie, overgevoeligheid of een andere ernstige reactie op een van de bestanddelen van het onderzoeksmiddel. ;21. Eerdere behandeling met een experimenteel middel binnen 12 weken voorafgaand aan bezoek 1 OF vijf maal de halfwaardetijd van het experimentele middel, de langste van deze is van toepassing.;22. WBC-telling $< 3.500/\mu\text{L}$ bij bezoek 1.;23. Lymfocytentelling $< 800/\mu\text{L}$ bij bezoek 1.;24. LFT (aspartaat-aminotransferase [AST] of alanine-aminotransferase [ALT]) $\geq 2 \times$ ULN bij bezoek 1.;25. HbA1c $> 6,5\%$ bij bezoek 1.;26. Negatieve of onbepaalde resultaten voor antilichamen (IgG) tegen varicella-zostervirus (VZV) bij bezoek 1.;27. [Alleen voor vrouwelijke deelnemers] Een positieve zwangerschapstest bij bezoek 1 (serum-bèta-humaan chorionisch gonadotropine [hCG] of urinestrip) of bezoek 2 (urinestrip).;28. Lage hartslag (< 50 slagen per minuut [bpm]) bij 12-afleidingen ECG bij bezoek 1 of 2 (pre-dosis).;29. QTcF-interval ≥ 450 milliseconde (msec) bij 12-afleidingen ECG bij bezoek 1 of 2 (pre-dosis).;30. Klinisch significante, afwijkende resultaten bij 12-afleidingen ECG (bij bezoek 1 of 2 [pre-

dosis]) en/of bij Holter-ECG (bij bezoek 1), waarvan de onderzoeker vermoedt dat deze de gezondheid van de patiënt in gevaar brengen. ;Raadpleeg het protocol voor meer informatie

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:	16-09-2015
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-002556-77-NL
CCMO	NL50831.018.14