

Een multicenter, open-label vervolgonderzoek ter evaluatie van de veiligheid op lange termijn van PF-00547659 bij patiënten met colitis ulcerosa (TURANDOT II).

Gepubliceerd: 22-02-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling* De primaire doelstelling van dit onderzoek is de bewaking van de veiligheid en verdraagbaarheid van PF 00547659 tijdens een langetermijnbehandeling.
Secundaire doelstelling* De secundaire doelstelling is de evaluatie van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A7281010 (9002/0146)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontstekingsziekte van de darm, Colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Shire

Overige ondersteuning: by the sponsor as described in question B6/B7.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Open label vervolgstudie, PF-00547659

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie van tijdens de behandeling optredende AE*s, AE*s die tot terugtrekking leiden, en SAE*s.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

Immunogeniciteit

* Frequentie van de ontwikkeling van anti-drug antistoffen (ADAs) en neutraliserende antistoffen (Nabs).

Farmacokinetiek

* Serum doorconcentraties van PF 00547659 via tabellen en grafieken.

Mucosale genezing

* Percentage patiënten met mucosale genezing in week 16 (gedefinieerd als een absolute Mayo-subscore voor endoscopie van 0 of 1).

Exploratieve werkzaamheidseindpunten

* Evaluatie van de duurzaamheid van de respons op basis van klinische remissie en de klinische respons aan de hand van de totale Mayo-score die in week 16 [28 weken na de eerste dosis] wordt vastgesteld bij patiënten die een klinische

respons vertonen in onderzoek A7281009.

- * Patiënten die geen respons vertonen in onderzoek A7281009 worden ook geëvalueerd in week 16 op klinische remissie en klinische respons.
- * Evaluatie van klinische remissie en de klinische respons aan de hand van de gedeeltelijke Mayo-score bij alle patiënten in week 40, week 92 en week 144.
- * Bij maandelijkse bezoeken wordt de Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) geëvalueerd.
- * Gedeeltelijke en Mayo-scores worden ook geëvalueerd.

Exploratieve farmacodynamische eindpunten

- * Bloedmonsters worden afgenomen vóór de dosis bij baseline en vervolgens iedere 4 weken tot week 24, in week 32 en week 72 om hsCRP te meten. Op bovengenoemde tijdstippen worden ook ontlastingmonsters verzameld om het fecale calprotectine te meten. Bloedmonsters worden afgenomen bij baseline, week 4 (bezoek 2) en week 16 (bezoek 5) om oplosbaar MAdCAM te meten.

Exploratieve biomarkers

- * Analyses die relevant zijn voor het begrip en de behandeling van UC kunnen worden uitgevoerd op het gedeelte van de ontlastingmonsters dat overblijft na analyse van het calprotectine.
- * Bij bezoek 2, 5 en 19 wordt bloed afgenomen voor multiplexanalyses van RNA-transcripties en eiwitten die in verband worden gebracht met UC, ontstekingen en het werkingsmechanisme van geneesmiddelen.
- * Optionele biopsieën worden uitgevoerd bij bezoek 5 ter evaluatie van

RNA-transcripties en eiwitten die in verband worden gebracht met UC, ontstekingen en het werkingsmechanisme van geneesmiddelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PF-00547659 is een volledig humane IgG2k anti-MAdCAM-1-monoklonale antistof die bindt aan humaan MAdCAM en de migratie van lymfocyten naar de darm en ontsteking van het maagdarmkanaal tegengaat. Het product is in ontwikkeling voor de behandeling van de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU).

Er is aangetoond dat PF-00547659 de MAdCAM-route blokkeert die de migratie van leukocyten naar de darm vermindert door de voornaamste interacties te remmen tussen MAdCAM en het $\alpha 4 \beta 7$ -integrine die op lymfocyten tot uitdrukking komt. Hoewel selectieve targeting van de MAdCAM-receptoren nieuw is, zijn de verstoring van de lymfocytenmigratie door de binding van deze $\alpha 4 \beta 7$ lymfocyten aan de MAdCAM-receptor te voorkomen en de resulterende werkzaamheid bij CU goed gedocumenteerd. Het voornaamste verschil is dat PF 00547659 de interactie blokkeert van $\alpha 4 \beta 7$ lymfocyten met de MAdCAM-receptor door selectief te binden aan de receptor. De voornaamste plaatsen waar MAdCAM tot expressie komt in normaal weefsel zijn de ingewanden, pancreas, maag, slokdarm, milt en in mindere mate de long, lever en blaas, maar niet in het centrale zenuwstelsel (CZS). PF 00547659 bindt ook niet aan VCAM en zal daarom naar verwachting niet werkzaam zijn voor de behandeling van multiple sclerose of van invloed te zijn op de migratie of bewaking door lymfocyten in het CZS.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

* De primaire doelstelling van dit onderzoek is de bewaking van de veiligheid en verdraagbaarheid van PF 00547659 tijdens een langetermijnbehandeling.

Secundaire doelstelling

* De secundaire doelstelling is de evaluatie van de farmacokinetiek en immunogeniciteit van PF 00547659.

Exploratieve doelstellingen

* Exploratieve doelstellingen omvatten een evaluatie van de duurzaamheid van de respons bij een langetermijnbehandeling met PF 00547659 op basis van klinische remissie en klinische respons aan de hand van de Mayo-score die in week 16 wordt vastgesteld bij patiënten die een klinische respons vertonen in onderzoek A7281009.

* Onderzoek naar de relatie tussen de PK van PF 00547659, PD en klinische eindpunten.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter fase 2, open-label veiligheids extensieonderzoek voor onderzoek A7281009. Onderzoek A7281009 is een fase 2b-onderzoek ter evaluatie van PF 00546759 versus placebo bij patiënten met matige tot ernstige ulceratieve colitis bij wie ten minste 1 conventionele behandeling is mislukt. Twee dosisniveaus van PF 00547659 worden in dit open-label extensie onderzoek onderzocht. Patiënten die in aanmerking komen voor dit onderzoek hebben een dubbelblinde inductieperiode van 12 weken in onderzoek A7281009 afgerond. Alle patiënten die aan dit onderzoek beginnen, moeten hun immunosuppressieve behandeling hebben gestaakt. Ze worden dan willekeurig toegewezen aan 75 mg of 225 mg dat iedere 4 weken subcutaan wordt toegediend zonder deblinderende behandelingstoewijzing van onderzoek A7281009, en zonder te letten op de responsstatus in dat onderzoek.

Na de actieve behandelingsperiode beginnen de patiënten aan een follow-upperiode van 24 maanden, die bestaat uit 6 maandelijkse bezoeken gevolgd door 18 maanden verspreid contact (iedere 6 maanden telefonisch contact). Bij het laatste bezoek aan het centrum (week 96) leggen de patiënten het bezoek aan het einde van het onderzoek af; de telefonische contacten blijven iedere 6 maanden plaatsvinden tot week 168.

Na voltooiing van de open label behandelperiode 1 zullen alle proefpersonen het onderzoek voort kunnen zetten in de open label behandelperiode 2 (weken 76 - 144) en gedurende 18 aanvullende maanden elke 4-weken een 75 mg dosis kunnen ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen een of meer s.c. dosissen van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 (nulmeting) en vervolgens elke 4 weken gedurende de behandelperiode.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen die vanuit onderzoek A7281009 aan dit onderzoek gaan deelnemen hebben week 12 afgerond (dag 84). Bij deze proefpersonen heeft minstens één conventionele therapie niet gewerkt. Dit open-label vervolgonderzoek zal een aanvullende behandeling bieden voor deze patiënten met beperkte behandelopties.

Naast de anti-TNFs hebben patiënten met inflammatoire darmziekten beperkte mogelijkheden voor behandeling met een biologisch geneesmiddel. Een van die middelen, alleen in de VS goedgekeurd voor de ziekte van Crohn, is natalizumab welke een 0,1% (1:1000) incidentie van progressieve multifocale

leuko-encefalopathie (PML) heeft waardoor het onaanvaardbaar is voor de meeste mensen met de ziekte van Crohn en hun artsen. PF 00547659, een anti-MAdCAM monoklonaal antilichaam dat onderzocht wordt voor de behandeling van zowel de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, biedt een nieuw werkingsmechanisme dat anders is dan dat van natalizumab. Er is geen verstoring van de lymfocyten surveillance van het centrale zenuwstelsel omdat het geneesmiddel zich bindt aan de MAdCAM-receptor die zich voornamelijk in de adertjes van het maagdarmkanaal bevindt en in mindere mate in de long, lever en milt, maar die niet aanwezig is in het centrale zenuwstelsel. Natalizumab bindt zich aan de $\alpha 4\beta 7$ and $\alpha 4\beta 1$ lymfocyten en voorkomt hun binding aan MAdCAM in het maagdarmkanaal. Daarom kan de werkzaamheid bij patiënten met colitis ulcerosa gelijk zijn. Natalizumab voorkomt echter ook dat deze lymfocyten zich binden aan VCAM6 in de choroid plexus die verantwoordelijk is voor de werkzaamheid bij multiple sclerosis. PF 00547659 toonde een gunstig veiligheidsprofiel in het fase 1 onderzoek met enkele en meerdere doses bij patiënten met colitis ulcerosa. Als gevolg van de beperkte veiligheidsgegevens worden echter extra voorzorgsmaatregelen getroffen om de veiligheid van de patiënten te waarborgen. Gelijktijdige, langdurige toediening van immunosuppressiva aan de patiënten is niet toegestaan omdat het gebruik daarvan in verband is gebracht met een toegenomen risico van PML bij MS-patiënten die Tysabri nemen. Het soort immunosuppressiva is echter nogal verschillend van dat gebruikt bij inflammatoire darmziekten en het is niet bekend of inflammatoire ziekte van het centrale zenuwstelsel de patiënten meer vatbaar maakt voor PML. Aangezien de patiënten mogelijk kort voordat ze beginnen met dit onderzoek met immunosuppressiva zijn gestopt, kunnen zij een verhoogd risico hebben op verergering of aanwakking van hun colitis ulcerosa, vooral patiënten die afkomstig zijn uit de placebogroep van onderzoek A7281009.

Controle van de patiënten omvat onder andere gestandaardiseerde gerichte neurologische beoordelingen en tests voor JC-virus gedurende het onderzoek en tijdens de follow-upperiode. Alle nieuwe onverklaarbare neurologische bevindingen zullen leiden tot onmiddellijk neurologisch overleg met passende acties. Monsters voor JC-virus DNA worden elke maand gedurende het onderzoek en worden minstens bij de nulmeting en tijdens de einde-onderzoek visite getest. Bovendien zal een externe commissie voor gegevenscontrole worden opgezet om alle patiënten met onverklaarde neurologische bevindingen te beoordelen.

Gezien het gebrek aan behandelopties voor patiënten bij wie minstens één conventionele therapie niet heeft gewerkt, lijkt PF 00547659 met zijn apart werkingsmechanisme en bekend veiligheidsprofiel een gunstig risico-batenprofiel te hebben. De extra voorzorgsmaatregelen met betrekking tot progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn waarschijnlijk niet nodig, maar zullen zorgen voor een toename in het vertrouwen in PF 00547659 voor toekomstige ontwikkeling.

Volledige informatie over deze verbinding kan worden gevonden in het Single Reference Safety Document, dat voor dit onderzoek de huidige Investigator*s

Brochure is.

Contactpersonen

Publiek

Shire

Shire Way 300
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Shire

Shire Way 300
Lexington MA 02421
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)

Patiënten moeten aan alle volgende inclusiecriteria voldoen om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek:

1. Patiënten die eerder waren ingeschreven bij onderzoek A7281009 en die de geblindeerde inductieperiode van 84 dagen (12 weken) hebben voltooid.

2. Bewijs van persoonlijk ondertekend en gedateerd geïnformeerd toestemmingsdocument waarop wordt aangegeven dat de patiënt (of een wettelijke aanvaarde vertegenwoordiger) informatie heeft ontvangen over alle belangrijke aspecten van het onderzoek.
3. Mannelijke en/of vrouwelijke patiënten tussen de leeftijd van 18 jaar en 66 jaar ten tijde van de geïnformeerde toestemming als zij eerder deelnamen aan studie A7281009.
4. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zoals bepaald gedurende onderzoek A7281009 (gegevens moeten beschikbaar zijn als brondocumenten voor dit onderzoek) moeten een negatieve uitkomst hebben op een urinezwangerschapstest bij het baselinebezoek en gedurende de gehele duur van dit onderzoek (gedefinieerd als het tijdstip waarop het geïnformeerde toestemmingsformulier werd ondertekend tot en met het einde van dit onderzoek).
5. Mannelijke en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het gebruik van een uiterst effectieve methode van anticonceptie gedurende de gehele duur van het onderzoek (gedefinieerd als het tijdstip waarop het geïnformeerde toestemmingsformulier werd ondertekend tot en met het einde van de deelname van de patiënt ter plekke of gedurende ongeveer 6 maanden vanaf de laatste dosis onderzoeksproduct voor patiënten die het onderzoek vroegtijdig beëindigen). Een patiënt is in de vruchtbare leeftijd als hij of zij naar de mening van de onderzoeker biologisch in staat is kinderen te krijgen en seksueel actief is.
 - * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bij baseline een negatieve urinezwangerschapstest hebben. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn gedefinieerd als vrouwen die biologisch in staat zijn om zwanger te worden, met inbegrip van vrouwen die anticonceptiva gebruiken of wier partners steriel zijn of anticonceptiva gebruiken.
 - * Vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn krijgen geen urinezwangerschapstest en moeten ten minste aan een van de volgende criteria voldoen:
 - * een hysterectomie of bilaterale oöfrectomie hebben ondergaan;
 - * medisch bevestigd ovarieel falen hebben; of
 - * medische bevestigd postmenopauzaal zijn (cessatie van regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 achtereenvolgende maanden zonder andere pathologische of fysiologische oorzaak).
6. Patiënten die bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, laboratoriumonderzoeken en andere onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een van de volgende condities worden niet in dit onderzoek opgenomen:

1. Patiënten die dag 84 (week 12) van onderzoek A7281009 hebben voltooid maar naar de mening van de onderzoeker een ernstige bijwerking of een instabiele medische conditie hebben gehad die verband houdt met het onderzoeksproduct, of wegens een andere reden, worden uitgesloten van opname in of deelname aan dit onderzoek.
2. Patiënten die een AZA-, 6 MP- of MTX-dosis gebruiken.
3. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
4. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen uiterst effectieve anticonceptie gebruiken of niet instemmen met voortzetting van het gebruik van uiterst effectieve

anticonceptie tot aan het einde van de deelname van de patiënt ter plekke of gedurende ongeveer 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel voor een patiënt die het onderzoek vroegtijdig beëindigt.

5. Bewijs van rechts of links hartfalen op basis van echocardiografische evaluaties die worden uitgevoerd in het kader van een eerder onderzoek naar PF 00547659.

6. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkend resultaat van laboratoriumonderzoek die het risico van deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksproduct kan vergroten of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan bemoeilijken en naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maken voor deelname aan dit onderzoek.

7. Een verboden behandeling hebben ondergaan tijdens onderzoek A7281009 waardoor de veiligheid of werkzaamheid van dit onderzoek naar de mening van de onderzoeker in gevaar is gebracht.

8. Geplande vaccinatie met (verzwakt) levend virus in de loop van het onderzoek.

9. Geplande grote electieve medische of chirurgische procedure in de loop van dit onderzoek.

10. Deelname aan een ander interventieonderzoek tijdens de deelname aan dit onderzoek.

11. Onvermogen om een van de vijf neurologische evaluaties te voltooien zonder een duidelijke uitleg (bijv. gebroken been, verstuikte enkel, enz).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-01-2014
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2012-002031-28-NL

NCT01771809

NL43060.068.13