

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel uitgevoerd adaptief multicenter fase 2b-onderzoek met 2 stadia ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van orale PTG-100-inductie bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 04-01-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: 1. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van PTG-100 2. Evalueren van de werkzaamheid van PTG-100 bij de inductiebehandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve CU in vergelijking...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselulceratie en -perforatie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45322

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PTG-100-02

Aandoening

- Maagdarmselulceratie en -perforatie

Synoniemen aandoening

chronische inflammatoire darmziekte, colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Protagonist Therapeutics Inc

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie (Protagonist Therapeutics Inc)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, fase 2b-onderzoek gerandomiseerd, placebogecontroleerd, PTG-100

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is:

1. Percentage patiënten dat PTG-100 krijgt met klinische remissie in week 12

vergeleken met placebo

Klinische remissie wordt als volgt gedefinieerd, met behulp van de

Mayo-subscores voor ontlastingsfrequentie, rectale bloedingen, en endoscopie:

- Subscore voor ontlastingsfrequentie van 0 of 1, met een vooraf gespecificeerde verandering van 1 of meer ten opzichte van baseline
- Subscore voor rectale bloedingen van 0
- Subscore voor endoscopie van 0 of 1 (zodanig aangepast dat een score van 1 geen brosheid omvat)

Het primaire veiligheidseindpunt is:

2 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel uitgevoerd adapt ... 24-05-2025

1. Percentage patiënten met ten minste 1 AE waarbij afzonderlijke

PTG-100-doseringsgroepen met placebo worden vergeleken

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten (allemaal gebaseerd op vergelijking van afzonderlijke PTG 100-dosisniveaus met placebo) zijn:

1. Percentage patiënten met endoscopische respons in week 12 (dag 84)

(gedefinieerd als een endoscopische subscore van 0 of 1)

2. Percentage patiënten met klinische respons in week 12 (dag 84) (gedefinieerd

als ten minste 1 punt en 30% vermindering ten opzichte van baseline in

subscores voor rectale bloedingen en ontlastingsfrequentie)

3. Gemiddelde verandering in subscore voor endoscopie vanaf baseline tot week 12

4. Gemiddelde verandering in subscores voor rectale bloedingen en

ontlastingsfrequentie vanaf baseline tot week 2, 4, 6, 8, 10, 12 en 16 (dag 14,

28, 42, 56, 70, 84 en 112)

5. Percentage patiënten met endoscopische remissie in week 12 (dag 84)

(gedefinieerd als een endoscopische subscore van 0)

6. Gemiddelde verandering in complete Mayo-score (inclusief alle 4 subscores)

vanaf baseline tot week 12 (dag 84)

7. Gemiddelde verandering in partiële Mayo-score (exclusief subscore voor

endoscopie) vanaf baseline tot week 2, 4, 6, 8, 10, 12 en 16 (dag 14, 28, 42,

56, 70, 84 en 112)

8. Gemiddelde verandering in fecale calprotectineconcentratie vanaf baseline

tot week 6 (dag 42), 12 (dag 84) en 16 (dag 112)

9. Gemiddelde verandering in IBDQ-score vanaf baseline tot week 12 (dag 84)

10. Percentage patiënten dat ADA heeft ontwikkeld in week 12 (dag 84) en 16 (dag 112)

De verkennende werkzaamheidseindpunten (allemaal gebaseerd op vergelijking van afzonderlijke PTG 100- dosisniveaus met placebo) zijn:

1. Gemiddelde verandering in histologische score vanaf baseline tot week 12 (dag 84)
2. Effecten van ADA op PK, veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die positief zijn getest op ADA

De secundaire veiligheidseindpunten (allemaal gebaseerd op vergelijking van afzonderlijke PTG-100-dosisniveaus met placebo) zijn:

1. Frequentie van en type AE*s (voorkomend bij $\geq 5\%$ van de patiënten)
2. Percentage patiënten met ten minste 1 ernstige AE (SAE)
3. Aantal en type SAE*s
4. Frequentie van AE*s van speciaal belang inclusief ernstige of opportunistische infectie (viraal, bacterieel, schimmel, inclusief systemisch/in darmen), allergische reacties/geneesmiddelreacties, immuunsysteemaandoeningen, en PML of nieuw ontstane neurologische symptomen.
5. Klinisch significante veranderingen in veiligheidsgerelateerde laboratoriumtests, ECG's of bevindingen bij lichamelijk onderzoek (inclusief vitale functies)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Protagonist Therapeutics, Inc. ontwikkelt PTG-100 als mogelijke orale therapie voor patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (CU). PTG-100, een peptidedimeer bestaande uit natuurlijke en niet-natuurlijke aminozuren en een gehomologeerde amidebinding, is een oraal stabiele peptide die zich specifiek bindt aan $\alpha 4\beta 7$ -integrine op leukocyten.

PTG-100 is ontworpen om stabiel te zijn tegen verschillende vormen van gastro-intestinale (GI) degradatie en om zich te richten op $\alpha 4\beta 7$ -integrine binnen het GI weefselcompartiment. Uit farmacokinetische (PK) onderzoeken met dieren is gebleken dat deze peptiden oraal stabiel zijn omdat ze na orale toediening als intacte peptiden met volledige lengte in darmweefsels en feces kunnen worden gedetecteerd. Uit de PK onderzoeken is ook gebleken dat de oraal toegediende peptiden een hoge blootstelling hebben in de dikke darm, in de dunne darm, en in mindere mate in de mesenterische lymfeklieren, met minder dan 0,5% systemische biologische beschikbaarheid; daarom blijft de aanwezigheid hiervan voornamelijk beperkt tot het maag-darmkanaal.

PTG-100 bindt zich specifiek aan $\alpha 4\beta 7$ -integrine op leukocyten, hetzelfde doelwit als van het goedgekeurde therapeutische antilichaam vedolizumab (Entyvio®). PTG-100 is een krachtige en selectieve remmer van $\alpha 4\beta 7$ -integrine met een bindingsselectiviteit die identiek is aan die van het antilichaamproduct vedolizumab. PTG-100 bindt zich niet aan $\alpha 4\beta 1$ -integrine. Het $\alpha 4\beta 7$ -integrine, dat voornamelijk betrokken is bij de recrutering van leukocyten naar het maag-darmkanaal, is aanwezig op het celoppervlak van een kleine populatie circulerende T- en B-lymfocyten. De belangrijke ligand voor $\alpha 4\beta 7$, 'mucosal addressin cell adhesion molecule 1' (MAdCAM-1), wordt selectief tot expressie gebracht op het endotheel van de intestinale vasculatuur en is in verhoogde concentraties aanwezig in ontstoken weefsel. Door blokkade van leukocytentransport in de darmen kan PTG-100 ontsteking in het maag-darmkanaal remmen, wat mogelijk de tekenen en symptomen van actieve CU vermindert.

Vedolizumab (Entyvio®), een intraveneus toegediend monoklonaal antilichaam dat zich op vergelijkbare wijze op $\alpha 4\beta 7$ -integrine richt, is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve CU die onvoldoende respons hebben vertoond op, geen respons meer vertonen op, of intolerant waren voor een tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) blokker of immunomodulator; of die onvoldoende respons vertoonden op, intolerant waren voor, of afhankelijkheid vertoonden van corticosteroïden.¹ Vedolizumab is ook goedgekeurd voor behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn (CD).² Daarom wordt blokkade van deze interactie beschouwd als een veilige en effectieve therapie voor inflammatoire darmziekte.

Colitis ulcerosa is een chronische inflammatoire darmziekte die wordt gekenmerkt door bloederige diarree, buikkrampen en vermoeidheid.³ De huidige medische therapie heeft belangrijke beperkingen. Aminosalicylaten zijn slechts matig effectief; glucocorticoiden kunnen onaanvaardbare ongewenste voorvallen (adverse events, AE's) veroorzaken en bieden geen voordeel als onderhoudstherapie.^{4, 6} Op antilichamen gebaseerde tumornecrosefactor-alfa-antagonisten kunnen, hoewel ze werkzaam zijn, patiënten vatbaarder maken voor ernstige infectie, een risico op maligniteit, en ontwikkeling van 'anti-drug antibodies' (ADA).⁷⁻⁹ Vedolizumab (Entyvio®) wordt toegediend als een intraveneuze (IV) infusie met potentieel voor systemische infectie en risico op immunogeniciteit.^{1,2,10} Derhalve zijn nieuwe behandelingsstrategieën nodig voor patiënten met CU.

Vanwege het ongemak van injecteerbare therapieën, de veiligheidsrisico's in verband met systemische behandeling, en het risico op ontwikkeling van ADA kan PTG-100, een oraal stabiele, GI-beperkte op peptiden gebaseerde therapeutische kandidaat die zich richt tegen $\alpha 4\beta 7$, een significant voordeel bieden voor patiënten met matige tot ernstige CU.

Er zijn zowel in vitro als in vivo farmacologische onderzoeken uitgevoerd om de activiteit, het werkzaamheidsmechanisme en de toxiciteit van PTG-100 te beoordelen. PTG-100 is een krachtige en selectieve remmer van $\alpha 4\beta 7$ met bindingseigenschappen die sterk lijken op die van het antilichaamproduct vedolizumab. Net als vedolizumab bindt PTG-100 $\alpha 4\beta 1$ -integrine niet. Een muismodel met dextranulfaatnatriumgeïnduceerde colitis toonde aan dat toediening van PTG-100 een dosisafhankelijke afname van $\alpha 4\beta 7$ + T-geheugencelhomings naar ontstoken darmweefsel induceerde en een significante verbetering in mucosale beschadiging zoals beoordeeld via geblindeerde endoscopie. Uit farmacokinetische onderzoeken blijkt dat de geneesmiddelconcentraties veel hoger zijn in GI-weefsels dan in bloed, wat erop wijst dat de blootstelling aan geneesmiddel in de GI-weefsels de voornaamste *driver* is voor de in vivo farmacologie. *Fluorescence-activated cell sorter*(FACS) analyse van volbloed van gezonde cynomolgusapen toonde aan dat een receptorbezetting (receptor occupancy, RO) in perifeer bloed van minder dan 50% correleert met in vivo werkzaamheid in de onderzoeken met muizen. De concentraties circulerende $\alpha 4\beta 7$ + T-geheugencellen waren verhoogd wanneer ze werden genormaliseerd naar totale CD4- cellen na toediening van een dosis PTG-100, wat bevestigt dat het blokkeren van homing van $\alpha 4\beta 7$ + T-geheugencellen deze cellen naar het bloed herdistribueert.

In (conform Good Laboratory Practice [GLP]) uitgevoerde 42 en 90 dagen durende toxicologische onderzoeken werden geen ongewenste toxicologische bevindingen gedaan bij eenmaal daagse (QD) doses tot 90 mg/kg/dag en 75 mg/kg/dag bij respectievelijk ratten en apen. Het *no observed effect level* (NOEL) bij ratten was 90 mg/kg/dag, het hoogste geëvalueerde niveau. In het onderzoek met apen werd het *no observed adverse effect level* (NOAEL) geacht 75 mg/kg/dag te zijn, de hoogste geteste dosis. Ook leverden de histologische gegevens van de

90 dagen durende toxicologische onderzoeken geen ongewenste testiculaire bevindingen op.

Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken van beperkte omvang (6 moederdieren/groep) bij ratten en konijnen zijn afgerond. In geen van beide onderzoeken werden effecten op de moederdieren of de ontwikkeling opgemerkt. Het NOEL m.b.t. moederdieren en ontwikkeling voor PTG-100 was 90 mg/kg/dag bij drachtige ratten en 75 mg/kg/dag bij drachtige konijnen, de hoogste geteste dosisniveaus bij deze onderzoeken. Voorafgaand aan het klinische fase 3-programma zullen definitieve voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken worden uitgevoerd om de embryo-foetale ontwikkeling te evalueren.

PTG-100 had geen remmend effect op de humane Ether-à-go-go Related Gene calciumkanaalstroom. Er werden geen effecten van PTG-100 waargenomen op de cardiovasculaire of respiratoire systemen bij apen die bij bewustzijn waren, of bij functionele beoordeling van het centrale zenuwstelsel (Irwin) of onderzoeken naar GI-motiliteit bij ratten. In vitro genotoxiciteits-tests conform CLP waren negatief, wat wijst op een laag genotoxisch potentieel.

Protagonist heeft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 3-delig fase 1-onderzoek (onderzoek PTG-100-01) naar PTG-100 uitgevoerd bij 78 normale gezonde mannelijke vrijwilligers in Australië. Vierenzestig van de 78 proefpersonen werden behandeld met PTG-100. In deel 1 en 2 werden respectievelijk enkelvoudige en meervoudige toenemende doses PTG-100 geëvalueerd, tot een maximale dagelijkse dosis van 1000 mg met behulp van een vloeibare fosfaatbuffer (PB) formulering van PTG-100. Doses tot 1000 mg/dag werden getest als enkelvoudige dosis en als QD-dosering gedurende 14 dagen. Deel 3 was een cross-over-onderzoek met enkelvoudige dosis naar PTG-100 capsuleformulering vergeleken met een op een oplossing gebaseerde PB-formulering. Deze gegevens worden gebruikt bij de selectie van doses in fase 2 (paragraaf 2.2).

In dit fase 1-onderzoek werd PTG-100 goed verdragen; er werden geen ernstige AE's (SAE's) of dosisbeperkende toxiciteiten waargenomen. Alle AE's waren licht tot matig van aard. Er werd geen dosisafhankelijke toename van AE's opgemerkt. Er was geen sprake van klinisch significante afwijkingen of trends in klinische laboratoriumtests, elektrocardiogrammen (ECG's) of vitale functies. De maximale dosis die zowel voor enkelvoudige als meervoudige dosistoediening werd getest was 1000 mg; er werden geen dosisbeperkende toxiciteiten waargenomen bij deze of bij een andere dosis.

Consistent met de preklinische gegevens bij muizen, ratten en cynomolgusapen was in onderzoek PTG-100-01 de plasmablootstelling aan PTG-100 bijzonder laag (< 1%), zoals bepaald via het gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) en de maximaal waargenomen concentratie (C_{max}), wat dus de GI-beperkte aard van het geneesmiddel weerspiegelt. In een klein cohort van proefpersonen die een

enkelvoudige dosis PTG-100 (300 mg) kregen toegediend was de systemische blootstelling (zoals gemeten via C_{max} en AUC vanaf tijdstip 0 tot het tijdstip van de laatste monsterafname [AUC_{0-t}]) van PTG-100 bij toediening aan deelnemers na een vetrijke maaltijd ongeveer 30% van die voor PTG-100 bij toediening in nuchtere toestand. Alle proefpersonen in de cohorten met meervoudige oplopende dosis (multiple ascending dose, MAD) in het onderzoek kregen een standaarddieet. Er was op dag 14 in de MAD-cohorten sprake van minimale geneesmiddelophoping, wat verband hield met de relatief korte halfwaardetijd in het bloed.

Er werden dosisafhankelijke toenames in bloed-RO en vermindering in receptorexpressie (RE; bijv. receptor down-regulatie), als weerspiegeling van doelwitbetrokkenheid in het GI weefselcompartiment, waargenomen, wat aanwijzingen ondersteunt van aanhoudende doelwitbetrokkenheid en farmacologische activiteit van PTG-100 bij gezonde vrijwilligers vergelijkbaar met de gegevens in onderzoeken met muizen en cynomolgusapen. Na blootstelling aan meervoudige doses werden bij het dosisniveau van 300 mg verzadigingsniveaus van receptor down-regulatie waargenomen. De RO- en RE-niveaus in bloed bij de gezonde vrijwilligers (bij het dosisniveau van 300 mg) overschreden de drempelniveaus bij de gezonde muizen bij vergelijkbare dosisniveaus (op basis van allometrische schaling; bijv. ongeveer 50 mg/kg/dag); deze dosisdrempel correleerde in de onderzoeken met muizen naar colitis ook met remming van lymfocytentransport en verbeteringen in ziekte-activiteit. Derhalve wijzen de gegevens op een potentieel werkzame dosis van 300 mg bij patiënten met CU.

Om het gebruik van de capsuleformulering in onderzoek PTG-100-02 te ondersteunen, hebben in vivo PK overbruggingsonderzoeken bij cynomolgusapen en normale gezonde vrijwilligers aangetoond dat de relatieve biologische beschikbaarheid van de capsuleformulering in vergelijking met de vloeibare PB-formulering (zoals gebruikt in de conform GLP uitgevoerde toxicologische onderzoeken en fase 1-cohorten met enkelvoudige oplopende dosis en MAD) ongeveer 60% bedroeg, op basis van AUC_{0-t} en AUC vanaf tijdstip 0 tot oneindig. Ondanks de lagere plasmablootstelling van de capsuleformulering in vergelijking met de vloeibare formulering waren de farmacodynamische (PD) effecten (bijv. RO en RE in bloed) sterk vergelijkbaar tussen de capsule- en de vloeibare formuleringen. Deze gegevens ondersteunen het gebruik van de capsuleformulering in het klinische fase 2b-onderzoek bij doses die zijn vastgesteld via cohorten met enkelvoudige en meervoudige doses waarbij de vloeibare PB-formulering werd gebruikt.

Nadere informatie over de preklinische en fase 1-onderzoeken wordt verstrekt in de brochure voor de onderzoeker (Investigator's Brochure, IB).

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

1. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van PTG-100

2. Evalueren van de werkzaamheid van PTG-100 bij de inductiebehandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve CU in vergelijking met placebo.

De secundaire doelstellingen zijn:

1. Evalueren van de dosis-responsrelatie en selecteren van PTG-100-inductieregimes voor verdere ontwikkeling
2. Evalueren van de farmacokinetiek (PK) van PTG-100 bij patiënten met actieve CU
3. Evalueren van de farmacodynamische (PD) effecten van PTG-100 inclusief beoordeling van receptorbezetting (RO) en $\alpha 4\beta 7$ -receptorexpressie (RE) in lymfocyten uit perifeer bloed
4. Beoordelen van veranderingen in fecale calprotectineconcentraties voor patiënten die PTG-100 krijgen in vergelijking met placebo
5. Evalueren van de incidentie van het ontstaan van positieve 'anti-drug antilichamen' (ADA's) bij patiënten die PTG-100 krijgen.

De verkennende doelstellingen zijn:

1. Evalueren van het vermogen van patiënten die PTG-100 krijgen om histologische verbetering in colonweefselbiopsen te bereiken in vergelijking met placebo
2. Karakteriseren van immunologische biomarkers in de doelpopulatie en evalueren van veranderingen in immunologische/PD biomarkers bij patiënten die PTG-100 krijgen in vergelijking met placebo.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter, parallel uitgevoerd adaptief onderzoek met twee stadia.

Patiënten worden binnen 42 dagen vóór dosistoediening op geschiktheid gescreend. Geschikte patiënten komen binnen 14 dagen vóór randomisatie terug voor sigmoidoscopie/biopsie en bepaling van de Mayo-score bij baseline (waarbij alles in het werk zal worden gesteld om dit bezoek zo dicht mogelijk bij randomisatie te laten plaatsvinden) proefpersonen kunnen echter een gecombineerd screeningsbezoek hebben dat ook endoscopie omvat. Randomisatie moet binnen 7 dagen vóór dosistoediening plaatsvinden. Op dag 0 worden vóór dosistoediening beoordelingen inclusief lichamelijk onderzoek, veiligheidsgerelateerde laboratoriumtests, elektrocardiogram (ECG), beoordeling m.b.t. progressieve multifocale encefalopathie (PML), PK, PD, ADA, fecaal calprotectine, en vragenlijst m.b.t. inflammatoire darmziekte (IBDQ) uitgevoerd, gevolgd door dosistoediening en lichamelijk onderzoek, beoordeling van ongewenste voorvallen (AE's), en bloedafname voor PK- en PD-analyse.

De behandelingsduur is 12 weken, om de duur van de inductiedosering voor verdere ontwikkeling te optimaliseren. Er vinden in totaal 9 bezoeken aan het klinisch centrum plaats, waaronder: 2 screeningbezoeken (één voor algemene beoordeling van inclusie-/exclusiecriteria en een tweede inclusief registratie

van baseline Mayo-scores en sigmoïdoscopie/biopsie, waarbij het laatste bezoek binnen 14 dagen vóór randomisatie plaatsvindt; dag 42 tot dag -7; proefpersonen kunnen echter een gecombineerd screeningsbezoek hebben dat ook endoscopie omvat;; dosisinitiatie (dag 0); en beoordelingsbezoeken op dag 14, 28, 42, 56 en 84. Na behandeling wordt sigmoïdoscopie/biopsie uitgevoerd op dag 84 (week 12). Op dag 70 vindt er een telefoongesprek plaats, waarbij patiënten de instructie krijgen om de ontlastingsfrequentie en gegevens over rectale bloedingen voorafgaand aan dag 70 te registreren. Er vindt een afsluitend opvolgingsbezoek plaats op dag 112. (of 6 maanden na beëindiging van de behandeling als het subject vroegtijdig eindigt).

Patiënten dienen te worden gerandomiseerd in de verhouding 1:1:1:1 via een interactief internetgestuurd/spraakgestuurd responsstelsysteem (IXRS) in stadium 1. Patiënten worden gestratificeerd op basis van voorafgaande behandeling met gebruik van tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) antagonist. Inschrijving van patiënten vindt plaats in 2 stadia ten opzichte van een tussentijdse analyse (TA), wat als doel heeft om een futiliteitsanalyse uit te voeren en om vast te stellen welke onderzoeksarmen optimale gegevens opleveren teneinde 1 (of 2) PTG-100-dosisniveaus en placebo te selecteren om patiënten te blijven inschrijven voor de meest informatieve en doeltreffende dosisarmen. Na de ongeblindeerde TA (stadium 1, zie hieronder) door de Adaptive Design Review Committee worden bijkomende patiënten gelijkkelijk (1:1 of 1:1:1, indien van toepassing) gerandomiseerd naar de geselecteerde doses PTG-100 en placebo, waarbij de stratificatie gehandhaafd blijft (stadium 2).

De TA wordt uitgevoerd nadat ongeveer 60 tot 80 patiënten gedoseerd zijn en 12 weken dosistoediening hebben voltooid of vroegtijdig beëindigd (stadium 1). De richtlijnen voor dosisselectie uit de TA worden vastgelegd in het handvest van de commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee) en worden opgesteld met inachtneming van veiligheidsgegevens en grondige klinische beoordeling. Patiënten worden tijdens de TA verder over de 4 armen gerandomiseerd totdat één of meerdere doses zijn geselecteerd voor stadium 2 van het onderzoek, waarna de randomisatie van resterende in te schrijven patiënten wordt aangepast naar de resterende onderzoeksarmen. Bij afsluitende analyses worden alle waargenomen gegevens uit beide stadia van het onderzoek gecombineerd.

Er dient opgemerkt te worden dat voor proefpersonen in Nederland alleen proefpersonen die eerder zijn blootgesteld aan anti-TNF-middelen zgeïnccludeerd mogen worden voor het onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen de volgende behandelingen volgens een door IXRS gegenereerd randomisatieschema: • PTG-100 (150 mg) eenmaal daags (QD) via orale toediening • PTG-100 (300 mg) QD via orale toediening • PTG-100 (900 mg) QD via orale toediening • Placebo QD via orale toediening Aan de patiënten worden volgens het randomisatieschema

overeenkomende capsules met PTG-100 (150 mg of 300 mg eenheidsdosis) en placebo verstrekt in voorverpakte afzonderlijke onderzoeksgeneesmiddelkits die er hetzelfde uitzien. Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode nemen de patiënten in totaal met of zonder voedsel 3 capsules QD in, zoals hieronder aangegeven. • 150 mg PTG-100: 1 × 150 mg capsule, 2 × placebocapsule • 300 mg PTG-100: 2 × 150 mg capsule, 1 × placebocapsule • 900 mg PTG-100: 3 × 300 mg capsule • Placebo: 3 × placebocapsule

Inschatting van belasting en risico

PTG-100 is op dieren getest met doses die veel hoger zijn dan de doses die patiënt zult krijgen. Bij deze dieren werden tot 3 maanden na de behandeling geen specifieke bijwerkingen vastgesteld.

PTG-100 is eerder al getest in een onderzoek met normale, gezonde, mannelijke vrijwilligers. In totaal 64 deelnemers kregen verschillende doses PTG-100, met een maximale dosis van 1000 mg gedurende 14 dagen. De hoogste dosis die u tijdens dit onderzoek kunt krijgen, is 900 mg. In het afgesloten onderzoek werd PTG-100 doorgaans goed verdragen door de vrijwilligers. De meest voorkomende bijwerkingen van PTG-100 in dit onderzoek waren:

- Hoofdpijn
- infectie van de bovenste luchtwegen (verkoudheid, griep)
- pijn in de rug en vermoeidheid

Infecties van de bovenste luchtwegen en hoofdpijn werden ook gezien bij patiënten die placebo namen. Alle bijwerkingen die werden vastgesteld, verdwenen zonder complicaties. Er werden bij de deelnemers aan het onderzoek geen afwijkende waarden gezien in bloedtellingen, bloedchemietests, urinetests en elektrocardiogrammen.

PTG-100 is vergelijkbaar met een goedgekeurde behandeling voor colitis ulcerosa, genaamd vedolizumab (op de markt als Entyvio®). Zowel PTG-100 als vedolizumab blokkeren hetzelfde $\alpha 4\beta 7$ -integrinedoel; vedolizumab wordt echter via een ader toegediend. Vedolizumab bleek doorgaans veilig en werd doorgaans goed verdragen toen het getest werd bij meer dan 3000 patiënten die deelnamen aan zorgvuldig opgevolgde onderzoeken. De meest voorkomende bijwerkingen die bij vedolizumab gemeld werden, zijn nasofaryngitis (verstopte neus, irritatie van de keel), hoofdpijn, arthralgie (gewrichtspijn), misselijkheid, pyrexie (koorts), infectie van de bovenste luchtwegen (verkoudheid), vermoeidheid, hoesten, bronchitis (een ontsteking van de bronchiën), influenza (griep), pijn in de rug, uitslag, pruritus (jeuk), sinusitis (sinusinfectie), orofaryngale pijn (in de mond) en pijn in armen en benen. Vedolizumab kan bij sommige patiënten het risico op ernstige infecties verhogen. Bij sommige patiënten werden verhoogde waarden in de leverfunctietests gezien terwijl ze vedolizumab kregen. Vedolizumab moet worden stopgezet bij patiënten die geelzucht ontwikkelen of andere tekenen vertonen van significant leverletsel. Vedolizumab wordt ook in verband gebracht met de ontwikkeling van antilichamen tegen het geneesmiddel (vorming van eiwitten in het lichaam die de werkzaamheid van vedolizumab kunnen verminderen). Het is niet bekend of de risico's van deze bijwerkingen bij vedolizumab dezelfde zullen zijn wanneer PTG-100 wordt

toegediend.

Hoewel tijdens preklinische tests (bij dieren) van PTG-100 en uit de menselijke ervaring tot heden niets erop wijst dat een allergische reactie waarschijnlijk is, is een reactie op eender welk geneesmiddel altijd mogelijk. Enkele symptomen van allergische reacties zijn:

- Huiduitslag
- Piepend ademen of moeilijk ademen
- Duizeligheid of flauwvallen (ook een mogelijk gevolg van een daling van de bloeddruk)
- Zwelling rond de mond, keel of ogen
- Snelle hartslag
- Zweten

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Een ander geneesmiddel dat een andere integrinereceptor blokkeert, is in verband gebracht met een zeldzame en vaak fatale infectie van het centrale zenuwstelsel, te weten PML. PML wordt veroorzaakt door het John Cunninghamvirus (JC) en komt doorgaans alleen voor bij patiënten die immunogecompromitteerd zijn (bij wie het immuunsysteem ernstig is onderdrukt). Typische tekenen en symptomen die wijzen op PML, kunnen variëren, kunnen in de loop van dagen of weken verergeren en kunnen onder meer bestaan uit toenemende zwakte aan een kant van het lichaam of onhandigheid van de ledematen, veranderingen in zicht en veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie (bewustzijn van de omgeving), wat leidt tot verwarring en veranderde persoonlijkheid. De progressie van de veranderingen bij PML leidt doorgaans tot overlijden of ernstige invaliditeit gedurende weken of maanden.

Contactpersonen

Publiek

Protagonist Therapeutics Inc

Cottonwood Drive 521, Suite 100
California Milpitas
US

Wetenschappelijk

Protagonist Therapeutics Inc

Cottonwood Drive 521, Suite 100
California Milpitas

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)

Hieronder volgen de inclusiecriteria. Om te worden ingeschreven moeten patiënten voldoen aan ELK van de volgende inclusiecriteria. Patiënten kunnen maximaal 3 verschillende keren worden gescreend (met ten minste 14 dagen ertussen).

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 18 t/m 80 jaar.
2. Diagnose van CU gedurende ≥ 2 maanden voorafgaand aan screening, met een voorgeschiedenis van ziekte-activiteit tot voorbij het rectum; als de CU gedurende > 10 jaar aanwezig is, moet binnen 2 jaar vóór screening een colonoscopie met biopsie zijn uitgevoerd om dysplasie uit te sluiten. Patiënten met een familiegeschiedenis van colorectale kanker, een persoonlijke voorgeschiedenis met een verhoogd risico op colorectale kanker, leeftijd > 50 jaar, of andere bekende risicofactor moeten up-to date zijn wat betreft controle op colorectale kanker volgens lokale normen en richtlijnen (kan tijdens screening worden uitgevoerd). Patiënten met uitgebreide colitis of pancolitis met een duur van > 8 jaar moeten gedocumenteerd bewijs hebben dat een controle-colonoscopie is uitgevoerd binnen 12 maanden vóór het eerste screeningbezoek (kan tijdens screening worden uitgevoerd).
3. Matige tot ernstige actieve CU zoals bepaald via complete Mayo-score van 6 t/m 12 (bereik 0 tot 12), bij baseline (vóór randomisatie) met een endoscopiescore van ten minste 2 (bereik 0 tot 3), 15 cm of meer vanaf de anale opening, zoals bepaald via geblindeerde centrale uitlezing, binnen 14 dagen vóór randomisatie.
4. Vertoonde, gedurende de voorafgaande periode van 5 jaar, een inadequate respons op, verlies van respons op, of intolerantie voor ten minste 1 van de volgende middelen zoals hieronder gedefinieerd:
 - a. Immunomodulatoren
 - i. Teken en symptomen van aanhoudend actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste één ≥ 8 weken durend regime van orale azathioprine ($\geq 1,5$ mg/kg) of 6-mercaptopurine (6 MP) ($\geq 0,75$ mg/kg), OF

ii. Voorgeschiedenis van intolerantie voor ten minste 1 immunomodulator (inclusief, maar niet beperkt tot misselijkheid/braken, buikpijn, pancreatitis, afwijkingen bij leverfunctietest, lymfopenie, genetische mutatie m.b.t. thiopurine S methyltransferase, en/of infectie)

b. TNF- α -antagonisten

i. Teken en symptomen van aanhoudend actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste 1 inductieregime met een duur van ten minste 6 weken, OF

ii. Terugkeren van symptomen tijdens onderhoudsdosering na voorafgaand klinisch voordeel (stopzetting ondanks klinisch voordeel komt niet in aanmerking), OF

iii. Voorgeschiedenis van intolerantie (inclusief, maar niet beperkt tot infusie- of injectiegerelateerde reactie, demyelinisatie, congestief hartfalen en infectie)

Opmerking: Maximaal 50% van de gerandomiseerde patiënten mag voorafgaande behandeling met TNF- α -antagonisten hebben ondergaan.; Voor proefpersonen in Nederland mogen alleen proefpersonen die eerder zijn blootgesteld aan anti-TNF-middelen zich inschrijven voor het onderzoek (zoals bevestigd door medische dossierdocumentatie of door zelfrapportage).

c. Corticosteroïden

i. Teken en symptomen van aanhoudend actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste één 4 weken durend inductieregime inclusief een dosis equivalent aan prednison 30 mg per dag oraal gedurende 2 weken of intraveneus (IV) gedurende 1 week, OF

ii. Twee mislukte pogingen om corticosteroïden af te bouwen tot onder een dosis equivalent aan prednison 10 mg per dag oraal bij 2 verschillende gelegenheden, OF

iii. Voorgeschiedenis van intolerantie voor corticosteroïden (inclusief, maar niet beperkt tot Cushing-syndroom, osteopenie/osteoporose, hyperglykemie, insomnie en infectie).

5. Onwaarschijnlijkheid dat de patiënt zwanger wordt, zoals blijkt uit ten minste één keer *Ja* op de volgende criteria:

a. Patiënt is een man

b. Patiënt is een (ten minste 90 dagen voorafgaand aan screening) chirurgisch gesteriliseerde vrouw

c. Patiënt is een postmenopauzale vrouw ≥ 45 jaar oud met > 1 jaar sinds laatste menstruatie; als een vrouwelijke patiënt < 45 jaar oud is, of als menstruatie < 1 jaar en > 6 maanden gestopt is, moet bij screening follikel stimulerend hormoon als tot in het postmenopauzale bereik verhoogd worden gedocumenteerd

d. Patiënt is een niet-gesteriliseerde, premenopauzale vrouw met een niet-steriele mannelijke partner en gaat akkoord met onthouding van heteroseksuele activiteit, gebruik van adequate hormonale anticonceptie, OF gebruik van dubbele barrière-anticonceptie (d.w.z. een combinatie van mannencondoom met cervixkapje, pessarium of sponsje met zaaddodend middel) volgens lokale voorschriften en richtlijnen tijdens het onderzoek en gedurende 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

e. Als proefpersoon een niet-gesteriliseerde, premenopausale vrouw is met een steriele mannelijke partner, zijn de bovenstaande vereisten voor anticonceptie niet van toepassing

6. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest met serum hebben bij screening en moeten een negatieve zwangerschapstest met urine hebben binnen 24 uur voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie.

7. Patiënt komt in aanmerking volgens screeningcriteria m.b.t. tuberculose.

8. Patiënt begrijpt de onderzoeksprocedures en gaat met deelname aan het onderzoek akkoord door schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven.; Opmerking: Patiënten kan worden toegestaan om zich voor het onderzoek in te schrijven op stabiele doses van orale 5

aminosalicylzuur (5-ASA) middelen, orale corticosteroïden, antidiarroeïca, azathioprine/6-MP, of probiotica (volgens in het protocol aangegeven specificaties).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hieronder volgen de exclusiecriteria; om te kunnen worden ingeschreven, mogen patiënten aan GEEN van de volgende exclusiecriteria voldoen.;Gastro-intestinale exclusiecriteria

1. Patiënt met ziekte van Crohn (CD), indeterminabele colitis, of voorgeschiedenis van fistel consistent met CD.

2. Voorgeschiedenis van toxisch megacolon, buikabces, symptomatische colonstrictuur, of stoma; voorgeschiedenis van uitgebreide colonresectie, of subtotale of totale colectomie; of acuut risico op colectomie.

3. Voorgeschiedenis van of huidige aanwijzingen voor colondysplasie of adenomateuze colonpoliepen. Opmerking: Patiënten zullen niet van het onderzoek worden uitgesloten vanwege een pathologische bevinding van ongedefinieerde dysplasie met reactieve atypie. Patiënten met gereseceerde adenomateuze poliepen kunnen worden ingeschreven.

Exclusiecriteria m.b.t. infectieziekten

4. Huidige bacteriële of parasitaire pathogene enterische infectie, inclusief Clostridium difficile, bevestigd door toxine resultaten, huidige infectie met hepatitis B- of C-virus, (personen die worden behandeld voor HCV-infectie moeten 12 weken na het einde van de behandeling [SVR12] bewijs van aanhoudende virologische respons hebben. infectie die ziekenhuisopname of IV antimicrobiële therapie vereist, opportunistische infectie binnen 6 maanden vóór dosistoediening, infectie die antimicrobiële therapie vereist binnen 2 weken vóór dosistoediening, voorgeschiedenis van meer dan één episode van herpes zoster, voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus, of een episode van verspreide zoster. Opmerking: Patiënten met een voorgeschiedenis van C. difficile-infectie die is behandeld met antibiotica met of zonder fecale microbiële transplantatie kunnen 2 weken na afloop van behandeling opnieuw worden gescreend.

5. Vaccinatie met levend virus binnen 1 maand voorafgaand aan screening.

Algemene exclusiecriteria

6. Patiënt heeft een gelijktijdige klinisch significante, instabiele of ongecontroleerde cardiovasculaire, pulmonale, hepatische, renale, gastro-intestinale, urogenitale, hematologische, stollingsgerelateerde, immunologische, endocriene/metabole, of andere medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen vertekenen of bijkomend risico voor de patiënt zou opleveren bij zijn of haar deelname aan het onderzoek.

Opmerking: Patiënten met een voorgeschiedenis van ongecompliceerde nierstenen, jeugdastma, of gelijktijdige stabiele en goed gecontroleerde astma kunnen voor het onderzoek worden ingeschreven als de onderzoeker hiertoe besluit.

7. Bekende primaire of secundaire immunodeficiëntie.

8. Voorgeschiedenis van myocardinfarct, instabiele angina pectoris, transiënte ischemische aanval, gedecompenseerd hartfalen wat ziekenhuisopname vereist, congestief hartfalen (New York Heart Association klasse 3 of 4), ongecontroleerde aritmieën, cardiale revascularisatie, beroerte, ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk [BD] > 160

mmHg of diastolische BD > 100 mmHg bij screening), of ongecontroleerde diabetes (hemoglobine A1c > 9% of > 1 episode van ernstige hypoglykemie) binnen 6 maanden vóór screening.

9. Klinisch betekenisvolle laboratorium-afwijkingen bij screening inclusief, maar niet beperkt tot de onderstaande bereiken:

a. Absolute neutrofielentelling < 1000/ μ l

b. Bloedplaatjestelling < 100.000/ μ l

c. Hemoglobine < 9 g/dl

d. Creatinine $\geq$ 1,5 mg/dl

e. alanine-aminotransferase of aspartaat-aminotransferase $\geq$ 2,5 x bovengrens van normaal (ULN) of bilirubine > 1,5 x ULN

10. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen

11. Elke chirurgische ingreep die narcose vereist binnen 1 maand voorafgaand aan screening, of geplande electieve chirurgie tijdens het onderzoek.

12. Voorgeschiedenis van kwaadaardige neoplasmen of carcinoom in situ binnen 5 jaar voorafgaand aan screening. (Patiënten die gedurende de voorafgaande 5 jaar kankervrij waren kunnen worden ingeschreven. Patiënten met adequaat behandelde niet-metastatische basaalcelkanker van de huid, plaveiselcelkanker van de huid die gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan screening niet is teruggekeerd, of voorgeschiedenis van adequaat behandelde cervicale dysplasie/cervicale intra-epitheliale neoplasie of cervixcarcinoom in situ die/dat gedurende ten minste 3 jaar voorafgaand aan screening niet is teruggekeerd kunnen worden ingeschreven.)

13. Voorgeschiedenis van ernstige neurologische aandoeningen (naar het oordeel van de onderzoeker) of positieve uitslag op controlelijst subjectieve symptomen PML.

14. Huidige of recente alcoholverslaving of drugsgebruik binnen 1 jaar voorafgaand aan screening.

15. Patiënt is geestelijk of juridisch wilsonbekwaam op het moment van het screeningbezoek of heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische stoornissen die volgens de onderzoeker van invloed zouden zijn op het vermogen van de patiënt om aan het onderzoek deel te nemen. Opmerking: Patiënten die een situationele depressie of een aanpassingsstoornis hebben gehad of een behandelde depressie kunnen worden ingeschreven als de onderzoeker hiertoe besluit.

16. Niet in staat om onderzoeksbezoeken af te leggen of zich aan procedures te houden.

17. Gelijktijdige deelname aan een ander interventioneel onderzoek.

Exclusiecriteria m.b.t. medicatie

18. Gebruik van topische klysma*s/zetpillen met 5-ASA of corticosteroïd binnen 2 weken vóór uitvoering van de endoscopie bij screening.

19. Gebruik van TNF- α -antagonisten binnen 60 dagen voorafgaand aan screening.

20. Gebruik van ustekinumab binnen 3 maanden voorafgaand aan screening.

21. Gebruik van ciclosporine, thalidomide, tacrolimus, sirolimus of mycofenolaatmofetil binnen 1 maand voorafgaand aan screening.

22. Toediening van een experimenteel of biologisch middel binnen 1 maand (of 5 halfwaardetijden van het middel, waarbij de langste periode geldt) voorafgaand aan screening.

23. Voorafgaande behandeling met vedolizumab of natalizumab.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-11-2017
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PTG-100 ook gekend als PN-10884A
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

17 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel uitgevoerd adapt ... 24-05-2025

Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
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	EUCTR2016-003452-75-NL
CCMO	NL59662.018.16