

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch *proof-of-concept* onderzoek met IVA337 bij de behandeling van diffuse cutane systemische sclerose

Gepubliceerd: 06-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van 800 mg en 1.200 mg IVA337 per dag op de huid bij patiënten die diffuse cutane SSc (DcSSc) hebben en het effect vergelijken met placebo. De gemodificeerde Rodnan Skin...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45927

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IVA337 SSC POC

Aandoening

- Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Scleroderma, Systemische Sclerosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Inventiva SA

Overige ondersteuning: Inventiva SA;30 Rue de Dijon;21121 Daix;France

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dcSSc, difuus cutane systemische sclerose, IVA337, sclerodera

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is de gemiddelde wijziging van de MRSS in week 48 t.o.v. uitgangsscore

Secundaire uitkomstmaten

Op de tijdpunten, gespecificeerd in het schema van onderzoeksprocedures:

WERKZAAMHEID

- MRSS-responspercentages; verbeteringen worden gedefinieerd als een afname van ≥ 5 punten en $\geq 25\%$ van de MRSS
- Algehele progressie van de ziekte: gedefinieerd als afwezigheid van reddende therapie en afwezigheid van ernstige aantasting van organen (zie definitie hieronder)
- Wijziging in longfunctie (FVC% van de voorspelde waarde en cDLCO% van de voorspelde waarde)
- Wijzigingen in uitkomsten gemeld door de patiënt (SHAQ, UCLA SCTC GIT, PROMIS29, SF36)
- Nettolast van digitale ulcus (gedefinieerd als het totale aantal ulcera op een bepaald tijdpunt min het aantal ulcera bij de uitgangssituatie) en aantal

patiënten die geen nieuwe ulcera ontwikkelen

- Cochin handfunctieschaal

- Algemene beoordelingen door de arts en de patiënt van de ziekteactiviteit

gedurende de laatste week (VAS)

- Wijziging in de Combined Response Index for Systemic Sclerosis (CRISS), bestaande uit vijf variabelen: MRSS, FVC% van de voorspelde waarde, algemene beoordelingen door de arts en de patiënt, en HAQ-DI-score (van de door de patiënt gemelde uitkomst voor SHAQ)

- Noodzaak van een reddende therapie (% patiënten)

- Ernstige aantasting van organen (% patiënten) gedefinieerd als

- nieuwe niercrisis OF

- nieuwe of verslechterde, klinisch symptomatische en significante hartaandoening, die als secundair van DcSSc wordt beschouwd OF

- relatieve afname van FVC% van de voorspelde waarde met $\geq 10\%$ of relatieve afname van FVC% van de voorspelde waarde tussen 5 en $< 10\%$ met geassocieerde relatieve afname van DLCO% van de voorspelde waarde met $\geq 15\%$, mits de afname in FVC-resultaten resulteert in $FVC < 75\%$ van de voorspelde waarde OF

- nieuwe of verslechterende gastro-intestinale aandoening waarvoor een ziekenhuisopname vereist is of nieuwe noodzaak van parenterale voeding OF

- kritieke ischemie van de ledematen waardoor necrose en/of gangreen wordt bevorderd OF

- nieuwe ontwikkeling van pulmonale hypertensie geassocieerd met longfibrose, gedefinieerd als een gemiddelde pulmonale arteriële druk van 25 mmHg of meer bij rechtskatheterisatie van het hart

VEILIGHEID

- Frequentie en type van AE*s
- Laboratoriumtests: gemiddelde wijziging en frequentie van waarden buiten het normale bereik

OVERIGE

- Wijzigingen in raynaudfenomeen (score voor de ziekte van Raynaud)
- Gemiddelde wijzigingen in biomarkers van activiteit
- Populatiefarmacokinetiek
- Follow-up: Er is een follow-upbezoek ter evaluatie van eventuele wijzigingen

die zich voordoen in de 4 weken na voltooiing van de behandeling. De uitgevoerde evaluaties vermeld in het schema van onderzoeksprocedures verwijzen naar de veiligheid.

- Evalueren van de verandering in de Ssc-activiteitsindex

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische sclerose (SSc) of sclerodermie is een auto-immune bindweefselaandoening. Het is een levensbedreigende weesziekte met ernstige fysieke en psychosociale gevolgen. Op dit moment bestaat er geen genezing voor deze invaliderende ziekte.

IVA337 beschikt over een sterk vermogen om een doorbraak te vormen als therapeutische optie voor SSc-patiënten. Het is gebleken dat IVA337 bij diverse preklinische modellen van fibrotische aandoeningen kan voorkomen dat huidfibrose ontstaat en dat het in curatieve omgevingen bewezen huidfibrose kan omkeren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van 800 mg en 1.200 mg IVA337 per dag op de huid bij patiënten die diffuse cutane SSc (DcSSc) hebben en het effect vergelijken met placebo. De gemodificeerde Rodnan Skin Score (MRSS) wordt gebruikt om de wijzigingen in de huid vast te stellen.

Secundaire doelstellingen bestaan uit bijkomende werkzaamheidsevaluaties (details in het protocol), beoordeling van ongewenste voorvallen (AE*s, adverse events) en bepaling van populatie-FK parameters van IVA337 bij patiënten.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch *proof-of-concept* onderzoek met IVA337 bij de behandeling van DcSSc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten nemen 6 capsules per dag (3 capsules tweemaal daags met voedsel) en ontvangen dus ofwel 800 mg of 1200 mg IVA337 of placebo, the controle interventie.

Inschatting van belasting en risico

Het flowschema van de studie staat beschreven op pagina 12 van het protocol. De duur van het onderzoek is als volgt: screeningsperiode van 1 tot 4 weken voorafgaand aan de medicatietoediening; behandelingsperiode van 60 weken. In totaal worden er 15 visites afgelegd. Het screeningsbezoek kan meer dan 2 uur in beslag nemen, maar daarna zal elk bezoek niet meer dan 1 uur hoeven duren. Indien optionele FK bloedmonsters worden afgenomen dan is het mogelijk dat de patient wordt opgenomen in het ziekenhuis. Dit verschilt per centrum. De patient zal anders in ieder geval gedurende de dag in het ziekenhuis verblijven.

Er worden gedurende 11 visites bloedmonsters afgenomen voor veiligheidsanalyse. Daarnaast wordt gedurende 4 visites bloed afgenomen voor biomarker analyse. En de optionele farmacokinetiek monsters worden afgenomen gedurende 2 visites. Lichamelijk onderzoek zal plaatsvinden tijdens elke visite, totaal 15 keer. De patient wordt ook gevraagd of hij een huidbiopsy wil ondergaan gedurende visite 1 en 14. Deze biopsy vindt plaats op de onderarm en is vrijwillig.

Er worden bij visite 1, 8, 14 en 15 ook vragenlijsten afgenomen bij de patient. De patient zou deze als confronterend kunnen ervaren. De vragenlijsten zijn: SHAQ, PROMIS29, GIT en SF36. Op visite 0, 4 en 8 wordt de patient gevraagd om een week lang de symptomen van Raynaud te noteren in een patientendagboek. De Cochin hand functie schaal wordt uitgevoerd op visite 0, visite 1, visite 5, visite 8, visite 10, visite 14 en visite 15.

De Risico-Baten analyse van IVA337 in huidige studie is als volgt:
Voordelen

IVA337 biedt potentieel een nieuwe therapeutische benadering voor SSc waarvoor geen curatieve behandeling beschikbaar is: patiënten met SSc lijden aan een hoog risico op voortijdige sterfte en aanzienlijke morbiditeit van de ziekte door huidfibrose en excessieve collageen afzetting in diverse organen zoals de longen, nier, hart en het maag-darmkanaal. Er is geen genezing voor SSc, er zijn slechts behandeling voor een aantal van de symptomen. Er is dus een grote onvervulde medische behoefte aan nieuwe behandelingen.

In preklinische modellen is aangetoond dat IVA337 in vitro de effecten van de belangrijkste fibrogene cytokinen, TGF β en PDGF op de proliferatie van respectievelijk fibroblasten trans-differentiatie in myofibroblasten en fibroblasten remt. In vivo, toonde IVA337 antifibrotische activiteit in bleomycine geïnduceerde fibrose van de huid en long en in CCl₄-geïnduceerde fibrose in de lever. In de huid, was IVA337 actief op zowel preventieve als curatieve wijze, waardoor bewijs voor een anti-fibrotisch effect in gevestigde fibrotische ziekte is gegeven

Risico's

IVA337 is nog niet geëvalueerd bij systemische sclerose en daarom zijn er geen verwachte bijwerkingen voor IVA337 in deze indicatie.

IVA337 is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en patiënten met diabetes, en de volgende bijwerkingen zijn waargenomen:

Tabel 1: Frequenties van bijwerkingen (AE's door de onderzoeker beschouwd als gerelateerd aan IVA337) bij gezonde vrijwilligers en patiënten met diabetes die IVA337 ontvangen.

Gezonde vrijwilligers N = 100

Gastro-intestinale aandoeningen:

constipatie- ernst:mild, frequentie:1
epigastrische ongemak- ernst:mild, frequentie:1
dysfagie- ernst:matig, frequentie: 1
misselijkheid- Ernst:mild, frequentie: 2
braken- Ernst:matige, frequentie:1

Algemene aandoeningen:

warm gevoel- Ernst:mild, frequentie:1

Zenuwstelselaandoeningen:

duizeligheid- Ernst:mild, frequentie:3
posturale duizeligheid- Ernst:mild, frequentie:7
lethargie- Ernst:mild, frequentie:3
hoofdpijn-Ernst: mild, Frequentie:3
slaperigheid- Ernst:mild, Frequency: 2

Psychische stoornissen:

abnormale dromen-Ernst:mild, frequentie:1

Nier- en urinewegaandoeningen:
Pollakisurie-Ernst:mild, frequentie:1

Bloedvataandoeningen:
opvliegers-Ernst:mild, frequentie:1

Diabetes mellitus N = 47

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Hypochrome anemie- Ernst:mild, frequentie:1

Zenuwstelselaandoeningen:
hoofdpijn-Ernst:ernstig, frequentie: 1

Gastro-intestinale aandoeningen:
constipatie-Ernst:mild, frequentie:1

Infecties van de urinewegen:
urineweginfectie-Ernst:mild, frequentie:1

IVA337 behoort tot de groep PPAR-agonisten. Hoewel het verschilt van andere PPAR γ en PPAR α agonisten, kan men de volgende risico's-bekend van een aantal van deze producten- nog niet uitsluiten:

- Hypoglykemie, vooral in combinatie met antidiabetica van de sulfonyleureum klasse of met insulinentherapie,
- Vochtretentie, pedaal oedeem en congestieve hartinsufficiëntie, een risico gedeeld door de PPAR γ en dubbele PPAR α / γ -agonisten die niet kan worden uitgesloten in dit stadium van de klinische ontwikkeling van IVA337. Ondanks een verbeterd preklinisch profiel
- Gewichtstoename,
- Hematologische veranderingen zoals kleine verlaging van de gemiddelden van hemoglobine en hematocriet,
- Lever enzym toename,
- Spierpijn en creatinefosfokinase verhoging,
- Ovulatie hervatting in bijzondere populatie,
- Botbreuken toename, verhoogde frequentie in het bijzonder bij vrouwen,
- Macula-oedeem,
- Cholelithiasis,
- Carcinogeniteit: Een overzicht van de gegevens uit de knaagdieren carcinogeniteitstudies op PPAR-agonisten door de Europese overheid heeft aangetoond dat epitheelcelcarcinomen in de blaas van ratten en hemangiosarcomen in muizen kunnen optreden. Het is niet mogelijk om de relevantie van deze gegevens naar mensen te relateren.

De risico's worden beperkt door uitgebreide en frequente controle van de patiënt.

Conclusie

Er is een positieve balans van de voordelen en risico's in het voordeel van IVA337. De ernst van systemische sclerose, de on vervulde medische noodzaak, en de goede verdraagbaarheid van IVA337 tot nu toe, rechtvaardigen

Contactpersonen

Publiek

Inventiva SA

Rue de Dijon 50
Daix 21121
FR

Wetenschappelijk

Inventiva SA

Rue de Dijon 50
Daix 21121
FR

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)

- Systemische sclerose overeenkomstig de criteria van ACR/EULAR 2013
- Diffuse cutane SSc-subset (criteria van LeRoy)
- Diagnose in de laatste 3 jaar, zoals gedefinieerd als het eerste symptoom dat niet tot de ziekte van Raynaud behoort
- MRSS tussen 10 en 25

Patiënten die een stabiele behandeling volgen (gedurende > 3 maanden) met prednison $\leq$ 10 mg, methotrexaat $\leq$ 20 mg/g, azathioprine $\leq$ 150 mg/d, mycofenolaatmofetil $\leq$ 2 g/d of leflunomide $\leq$ 20 mg/d kunnen in het onderzoek worden opgenomen; de therapie moet als achtergrondtherapie worden gehandhaafd.

Een volledige lijst van criteria wordt gegeven in paragraaf 7.1 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- cyclofosfamide gedurende de afgelopen 3 maanden
- Vereiste van IV prostanoïden voor pulmonale hypertensie in de laatste 3 maanden
- Nierinsufficiëntie gedefinieerd door een creatinineklaring van minder dan 30 ml / min (CKD-EPI of MDRD formule) en / of in het verleden / huidige niercrisis
- Leverfunctiestoornis dat wil zeggen primaire biliaire cirrose en onverklaarbare aanhoudende leverfunctie afwijking,
- galblaas ziekte (Cholelithiasis is geen uitsluitingscriterium)
- Diabetische ketoacidose
- Ernstige cardiale (LVEF $<45\%$) en / of longziekte (FVC $<50\%$ of pulmonale hypertensie bewezen met rechter hartkatheterisatie)
- Geschiedenis van hartfalen, symptomatische coronaire hartziekte, significante ventriculaire tachycardie, stentplaatsing, coronaire bypassoperatie, en / of myocardinfarct.
- Ontvanger van vaste orgaantransplantatie
- Gastro-intestinale betrokkenheid welke de orale toediening van het onderzoeksgeneesmiddel belemmert.
- Chronische infecties, positieve serologie voor infectie met hepatitis B of C
- zwangerschap, borstvoeding. Vrouw in de vruchtbare leeftijd niet bereid om een medisch aanvaardbare vorm van anticonceptie te gebruiken (zie 7.1.3)
- Geschiedenis van maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van weggesneden basale- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, behandelde cervicale dysplasie, of behandelde in situ baarmoederhalskanker
- Een recente geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik, het niet naleven van andere medische therapieën
- Deelname aan een klinische studie met een ander geneesmiddel of een apparaat voor onderzoek of in de afgelopen 4 weken of tijdens de studie
- Laboratoriumparameters bij de voorbehandeling bezoek dat een van de volgende abnormale resultaten: transaminases $> 2 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) en / of bilirubine $> 2 \times$ ULN; neutrofielen <1500 / mm³; bloedplaatjes <100.000 / mm³; hemoglobine <9 g / dL.
- Bekende overgevoeligheid of allergie voor de klasse van geneesmiddelen van het onderzoeks geneesmiddel.

- Elke aandoening of behandeling, die naar het oordeel van de onderzoeker, de een onaanvaardbaar risico voor de patiënt in de studie tot gevolg heeft
- Co-behandeling met biologics. Wash-out periode: Elk anti-TNF-middel in de laatste 3 maanden: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept en tocilizumab in de laatste 3 maanden; rituximab in de laatste 6 maanden.
- Elke andere significante hartaandoening of elke klinische significante ECG afwijking gerapporteerd door centrale ECG beoordeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-04-2017
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IVA337
Generieke naam:	IVA337

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-001617-27-NL
CCMO	NL56540.078.16
Ander register	NTC02503644