

Een open label, niet gerandomiseerd onderzoek naar de juiste dosering van CDZ173, gevolgd door een gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek (geblindeerd voor de sponsor, het onderzoekscentrum en de proefpersoon) naar de werkzaamheid en veiligheid van CDZ173 bij patiënten met APDS / PASLI (geactiveerde PI3K-delta syndroom/ p110delta-activerende mutatie die senescente T cellen, lymfadenopathie en immunodeficiëntie veroorzaakt) - CCDZ173X2201

Gepubliceerd: 02-05-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

- Deel I: Onderzoeken van veiligheid en de tolerantie, evenals de dosis-PD en PK / PD-relatie van CDZ173 bij patiënten met APDS / PASLI en dosis bepaling voor deel 2.- Deel II: Onderzoeken van de klinische werkzaamheid van CDZ173 bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47748

Bron

Verkorte titel
CCDZ173X2201

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

Het geactiveerde PI3K-delta syndroom / p110delta-activerende mutatie die senescente T cellen, lymfadenopathie en immunodeficiëntie veroorzaakt

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor / verrichter van het onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: APDS / PASLI, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel I:

- * Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid: AEs, lichamelijk onderzoek, vital signs, ECG, laboratorium testen (hematologie, klinische chemie, urine-analyse)
- * Bepaling van dosis-PD en PK/PD relatie: CDZ173 and pAkt remming in ongestimuleerde en gestimuleerde bloed samples

Deel II: Co-primair eindpunt;

- Wijziging t.o.v. baseline in the log10 transformed sum of product of

diameters (SPD) in the index lesions selected as per the Cheson methodology from MRI/CT imaging.

- Wijziging t.o.v. baseline in percentage van naïve B cellen van totaal aantal B cellen

Secundaire uitkomstmaten

* Deel II: MRI/CT* e.g. 3D volume van index en meetbare non-index lesies geselecteerd volgens 'the Cheson methodology', en 3D volume en 2D grootte van de milt.

* Deel I en II: PK parameters: zowel na single dose CDZ173 (dat wil zeggen na de eerste toediening; inclusief maar niet beperkt tot Cmax en AUC) als door evaluatie na meermalige dosering

* Deel I en II: SF-36 en WPAI-CIQ Questionnaire)

* Deel I en II: Visual analogue scales voor PGA en PtGA (voor deel II is de PGA een key secundair eindpunt)

* Deel I en II:

- C reactive protein (CRP), Lactaat dehydrogenase (LDH)

- Voor deel II additioneel: beta2 microglobuline, ferritine, fibrinogeen en erythrocyten sedimentatie ratio (ESR)

* Deel I en II: Patient verslagen mbt voordelen behandeling

* Deel II: Alle veiligheids parameters; AEs, lichamelijk onderzoek, vital signs, ECG, laboratorium testen (hematologie, klinische chemie, urine-analyse)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek richt zich op patiënten met APDS / PASLI (geactiveerde PI3K-delta syndroom / p110delta-activerende mutatie die senescente T cellen, lymfadenopathie en immunodeficiëntie veroorzaakt):

- * Senescente cellen zijn beschadigde, verouderde cellen, die zich niet meer vermenigvuldigen.
- * Lymfadenopathie betekent dat de lymfklieren ziekelijk gezwollen zijn.
- * Immunodeficiëntie betekent dat het afweersysteem van het lichaam tegen infecties slecht functioneert.

Verschuinselen van APDS / PASLI zijn onder andere steeds terugkerende infecties en gezwollen lymfklieren. Bij APDS / PASLI is een bepaald eiwit, het PI3K-eiwit, overactief. Het overactieve PI3K-eiwit zorgt ervoor dat bepaalde cellen die belangrijk zijn voor het afweersysteem van het lichaam niet goed werken. Daardoor kan het lichaam zich niet goed verdedigen tegen ziektekiemen. Het overactieve PI3K-eiwit zorgt er ook voor dat de lymfklieren opzwellen door een abnormale toename van witte bloedcellen. CDZ173 is een onderzoeksmiddel dat de werking van het PI3K-eiwit remt.

Doel van het onderzoek

- Deel I: Onderzoeken van veiligheid en de tolerantie, evenals de dosis-PD en PK / PD-relatie van CDZ173 bij patiënten met APDS / PASLI en dosis bepaling voor deel 2.
- Deel II: Onderzoeken van de klinische werkzaamheid van CDZ173 bij patiënten met APDS / PASLI

Onderzoeksopzet

Deel I:

6 proefpersonen uit verschillende landen (in Verenigde Staten en Europa) doen mee aan dit onderzoek, waarvan 1 in Nederland.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 7 weken, gevolgd door een onderzoeksbehandeling, waarin 12 weken lang het middel twee keer daags oraal wordt ingenomen.

Gedurende deze periode worden drie verschillende doseringen CDZ173 gebruikt. Elke dosering wordt 4 weken lang gebruikt door de proefpersoon:

- * Week 1-4: twee keer daags één capsule met 10 mg (dus in totaal 2 capsules per dag, totaal 20 mg/dag)
- * Week 5-8: twee keer daags drie capsules met 10 mg (dus in totaal 6 capsules

per dag, totaal 60 mg/dag)

* Week 8-12: twee keer daags één capsule met 70 mg (dus in totaal 2 capsules per dag, totaal 140 mg/dag)

Tijdens het gehele onderzoek zijn er in totaal 12 controlebezoeken over een periode van ongeveer 6 maanden. Drie bezoeken (bezoek 3, 6 en 9) duren een hele dag, de overige bezoeken duren 2 tot 3 uur.

Na afloop van de 12 weken onderzoeksbehandeling volgt een follow-up periode van 4 weken, gevolgd door een afsluitend controlebezoek.

Deel II:

30 proefpersonen, waarvan 3 in Nederland, zullen deelnemen aan deel II van dit onderzoek.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 7 weken, gevolgd door een onderzoeksbehandeling, waarin 12 weken lang het middel twee keer daags oraal wordt ingenomen.

Gedurende deze periode krijgt de proefpersoon 1 van de volgende behandelingen:

* Twee keer daags één capsule placebo

* Twee keer daags één capsule met 70 mg (dus in totaal 2 capsules per dag, totaal 140 mg/dag)

Na afloop van de 12 weken onderzoeksbehandeling volgt een follow-up periode van 4 weken, gevolgd door een afsluitend controlebezoek.

Tijdens het gehele onderzoek zijn er in totaal 8 bezoeken over een periode van ongeveer 5 maanden. 1 bezoek (bezoek 3) duurt een hele dag (8 uur) en de overige bezoeken duren ongeveer 4 uur.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel I: > Week 1-4: twee keer daags één capsule met 10 mg (dus in totaal 2 capsules per dag, totaal 20 mg/dag) > Week 5-8: twee keer daags drie capsules met 10 mg (dus in totaal 6 capsules per dag, totaal 60 mg/dag) > Week 8-12: twee keer daags één capsule met 70 mg (dus in totaal 2 capsules per dag, totaal 140 mg/dag) Deel II: > Twee keer daags één capsule placebo > Twee keer daags één capsule met 70 mg (dus in totaal 2 capsules per dag, totaal 140 mg/dag)

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Bijwerkingen CDZ173 en onderzoeksprocedures.

Belasting:

Deel I:

Studieduur circa 6 maanden, 15 bezoeken, variërend van 2-9 uur per bezoek.

Lichamelijk onderzoek: 6 keer

Bloedonderzoek: 13 keer, 15-80 ml per keer (totaalvolume: 532 mL)

Urine onderzoek: 13 keer

Vital signs: 13 keer

ECG: 13 keer

Scan CT/MRI: 2 keer.

Invullen vragenlijsten: 4 keer

Optioneel:

Farmacogenetisch/-genomics bloedonderzoek (6 ml): 1 keer

Er is sprake van verboden co-medicatie.

Deel II:

Studieduur circa 5 maanden, 8 bezoeken (7x 4 uur en 1 x 8uur).

Lichamelijk onderzoek: 8 keer

Bloedonderzoek: 8 keer, max. 60 ml per keer (totaalvolume: 300 mL)

Urine onderzoek: 8 keer

Vital signs: 8 keer

ECG: 8 keer

Vanaf 16 jaar: Scan CT/MRI: 2 keer. 12 tot en met 15 jarigen: MRI: 2x.

Invullen vragenlijsten: 4 keer

Invullen dagboekje gedurende onderzoeksbehandeling

Dragen actibelt (meting lichamelijke activiteit): 2 x gedurende 9 aaneengesloten dagen.

Optioneel:

Farmacogenetisch/-genomics bloedonderzoek (3 ml): 1 keer

Er is sprake van verboden co-medicatie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

* Mannelijke en vrouwelijke patienten van 12 tot en met 75 jaar (inclusief), gediagnosticeerd met APDS/PASLI.

Patiënten met mutaties in PIK3CD of PIK3R1 mogen geïnccludeerd worden.

* In deel I en II moet bij patienten sprake zijn van (extra)nodale lymfoproliferatie en klinisch aantoonbare verschijnselen die gepaard gaan met APDS/PASLI, zoals recidiverende KNO-infecties en/of een verminderde orgaanfunctie (bijv. long, lever) in de medische historie. Bovendien, in deel 2 moet bij patienten sprake zijn van ten minste één nodale laesie aangetoond middels een CT of MRI scan.

* Tijdens screening worden vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk en hartfrequentie) gemeten in zittende positie, nadat de patient minimaal drie minuten heeft gerust. De vital signs in zittende positie dienen binnen de volgende grenzen vallen:

* Systolische bloeddruk, 90-160 mmHg

* Diastolische bloeddruk, 50-95 mmHg

* Hartfrequentie, 40 - 100 slagen/min; tot 110 slagen/min bij adolescenten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gebruik van instabiele intraveneuze (i.v.) Ig / subcutane (s.c.) Ig in de zes maanden voorafgaand aan screening. Een stabiele onderhoudsbehandeling met immunoglobuline, volgens de lokale procedures, zoals regelmatige injecties met een vast doseerinterval (bijv. maandelijks) is acceptabel.
- * Eerder gebruik of gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen zoals:
 - Gebruik van een mTOR remmer (bijvoorbeeld sirolimus, rapamycine, everolimus) of PI3K* inhibitor (selectieve of niet-selectieve PI3K remmers) binnen 6 weken vóór de eerste toediening onderzoeksmedicatie. Echter kortstondig gebruik tot een totaal van 5 dagen is toegestaan, slechts tot 1 maand voor aanvang van dit onderzoek.
 - B-cel depleters (bijvoorbeeld rituximab) binnen 6 maanden vóór de eerste toediening onderzoeksmedicatie. Als de patiënten eerder behandeld zijn met een B-cel depletie, dan normale waarde van de B-lymfocyten in het bloed is een voorwaarde.
 - Belimumab of cyclofosfamide binnen 6 maanden vóór de eerste toediening onderzoeksmedicatie.
 - Cyclosporine A, mycofenolaat, 6-mercaptopurine, azathioprine en methotrexaat binnen 3 maanden vóór de eerste toediening onderzoeksmedicatie.
 - Glucocorticoiden boven 25 mg prednison of equivalent per dag binnen 2 weken vóór de eerste toediening onderzoeksmedicatie.
 - Andere immunosuppressieve medicijnen waarvan de effecten naar verwachting zullen aanhouden bij de start van de onderzoeksmedicatie.
- * Patienten die momenteel medicatie gebruiken die bekend staat als een sterke remmer of een matig of sterke inductor van iso-enzym CYP3A, indien de behandeling niet kan worden gestopt of vervangen door een alternatief voor de start met de studiemedicatie.
- * Patienten die momenteel geneesmiddelen gebruiken die door iso-enzym CYP1A2 worden gemetaboliseerd en een nauwe therapeutische breedte hebben (geneesmiddelen waarbij het effect van dosisverhoging door gelijktijdig gebruik van potentiële remmers kan leiden tot serieuze zorgen ten aanzien van de veiligheid (bijv. Torsade de Pointes)).
- * Toediening van levende vaccins (inclusief verzwakte levende vaccins), startend vanaf zes weken voorafgaand aan de studie, tijdens de studie en tot zeven dagen na de laatste dosering CDZ173.
- * Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, waarbij zwangerschap gedefinieerd is als de situatie van de vrouw na conceptie en tot het einde van de gestatie (draagtijd), bevestigd door een positieve hCG laboratorium test.
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als vrouwen die fysiek in staat zijn om zwanger te raken, tenzij zij gebruikmaken van zeer effectieve methoden van anticonceptie gedurende de periode van doseren van studiemedicatie en tot en met twee dagen na staken van de studiemedicatie.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-06-2016
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Leniolisib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
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	EUCTR2014-003876-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02435173
CCMO	NL57174.078.16