

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2a-onderzoek in meerdere centra om de veiligheid, verdraagbaarheid en vroeg *proof-of-concept* van TAK-018 te evalueren voor de preventie van postoperatief recidief van de ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 17-09-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK-018 bij postoperatieve proefpersonen met CD na laparoscopische ileocecale resectie met primaire anastomose. Secundaire doelstellingen: Het beoordelen van de impact...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48150

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAK-018-2001

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Enteritis regionalis, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: Sponsor: Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2a studie, postoperatief recidief van de ziekte van Crohn, TAK-018

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt voor dit onderzoek is het percentage proefpersonen dat behandelingafhankende bijwerkingen (TEAE*s) of ernstige bijwerkingen (SAE*s) ervaart vanaf het toedienen van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel op D1 tot en met de behandeling en follow-up die 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel eindigt voor proefpersonen die stoppen en W30 (d.w.z. 30 dagen na de endoscopie in W26 die 3 maanden na het toedienen van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plaatsvindt) voor proefpersonen die het onderzoek afronden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor dit onderzoek omvatten: endoscopische remissie (Rutgeerts-score * i1, bepaald door een centrale lezer) in W12 en W26, endoscopisch recidief (Rutgeerts-score * i2, bepaald door een centrale lezer) in W12 en W26; fecaal calprotectine (FCP) > 135 µg/g in W3, W6, W12, W18 en W26; en plasma dalconcentraties van TAK-018.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel patiënten met de ziekte van Crohn moeten een resectie van hun zieke darm ondergaan, omdat medicatie niet meer werkt of omdat complicaties zoals stenose (vernauwing) en/of perforatie hebben plaatsgevonden. Deze interventie leidt meestal tot een snel herstel en verdwijning van symptomen. De ziekte van Crohn doet zich helaas doorgaans opnieuw voor in de dunne darm proximaal van waar de dunne darm en de dikke darm met elkaar verbonden zijn. Dit proces kan jaren duren voordat u nieuwe symptomen krijgt, maar op het niveau van de slijmvliezen darmweefsel) kan dit al weken na de operatie worden gezien. Daarom is er behoefte aan de ontwikkeling van geneesmiddelen die het opnieuw optreden van CD kunnen voorkomen, zodat de ziekte wegblijft en er geen verdere operaties nodig zijn. Tot dusver werden er geen behandelingen goedgekeurd voor deze specifieke situatie. Men biedt veel patiënten aan om door te gaan met de behandelingen die zij gebruikten voorafgaand aan de operatie, maar het bewijs dat dit een effectieve aanpak is, is beperkt. Onder de factoren die betrokken zijn bij het veroorzaken van (het opnieuw optreden van) CD, wordt een gebrek aan balans onder de soorten bacteriën die in de darm leven beschouwd als cruciaal.

TAK-018 is een tablet dat oraal (via de mond) wordt ingenomen. Het wordt beoordeeld als een mogelijke behandeling van de CD. TAK-018 werkt door het blokkeren van een type darmbacterie die de darmwand binnendringt. De bacterie kan vervolgens de ontsteking opwekken en de voortdurende ontsteking en beschadiging van de darmwand die bij de CD optreedt in stand houden.

TAK-018 is een onderzoeksgeneesmiddel. *Onderzoek* betekent dat het onderzoeksgeneesmiddel wordt onderzocht en nog niet door de instanties in Nederland of in enig ander land is goedgekeurd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK-018 bij postoperatieve proefpersonen met CD na laparoscopische ileocecale resectie met primaire anastomose.

Secundaire doelstellingen: Het beoordelen van de impact van TAK-018 (d.w.z. vroeg *proof-of-concept*) op darmontsteking op basis van endoscopisch recidief en seriële metingen van fecaal calprotectine. Het karakteriseren van de PK van TAK-018 bij postoperatieve proefpersonen met CD na laparoscopische ileocecale resectie met primaire anastomose.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek naar TAK-018 (eerder EB8018 genoemd) bij in totaal 45 tot 75 postoperatieve proefpersonen met de ziekte van Crohn (CD) na laparoscopische ileocecale resectie met primaire anastomose. Alle in aanmerking komende proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar TAK-018 lage dosis (0,30 g genomen tweemaal daags [b.i.d.]), TAK-018 hoge dosis (1,5 g genomen b.i.d.), of placebo (b.i.d.) gedurende een behandelingsperiode van 12 weken. Proefpersonen ontvangen de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 (D1, binnen 72 uur na de operatie) en nemen het tweemaal daags onmiddellijk na een maaltijd in (bijv. ontbijt en avondeten) met water, ongeveer 8 tot 12 uur na elkaar. Proefpersonen leggen tijdens de behandeling kliniekbezoeken af in week 3 (W3), week 6 (W6) en week 12 (W12) en follow-upbezoeken aan de kliniek (zonder behandeling) in week 18 (W18) en week 26 (W26) en een telefoontje als follow-up voor veiligheid in week 30 (W30). Er worden bij alle kliniekbezoeken vóór de operatie en tijdens de behandelingsperiode bloedmonsters afgenomen na de eerste en meerdere doses voor het karakteriseren van ziekteprogressie, respons op onderzoeksgeneesmiddel, veiligheidsparameters en de farmacokinetiek (PK) van TAK-018. Proefpersonen zullen ook ontlastingsmonsters verzamelen vóór de operatie tijdens de screeningsperiode en in W3, W6, W12, W18 en W26. Fecaal calprotectine wordt gemeten vóór de operatie tijdens de screeningsperiode en bij elke verzameling van ontlasting. Endoscopische beoordelingen worden uitgevoerd aan het eind van de behandelingsperiode van 12 weken (W12) en herhaald in W26. Intestinaal resectieweefsel wordt verzameld bij de operatie en biopsies worden uitgevoerd in W12 en W26. Proefpersonen die tijdens het onderzoek klinisch of endoscopisch recidiveren (Rutgeerts-score ≥ 2) stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel, ontvangen de institutionele standaardzorg die op hun onderzoekslocatie wordt gebruikt, leggen 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel een bezoek bij voortijdige beëindiging af, en stoppen met het onderzoek. Het einde van het onderzoek zal plaatsvinden bij W30, via een telefoontje, als follow-up voor veiligheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aangezien de meeste patiënten met de ziekte van Crohn (CD) uiteindelijk een darmresectie nodig hebben, vormt postoperatief recidief een aanzienlijke last voor de CD-populatie. Ziekteherhaling op histologisch niveau wordt waargenomen binnen dagen na ileocolonische anastomose. De meeste CD-therapieën, zoals probiotica, aminosalicylaten, thiopurines, steroïden, antibiotica en biologische producten, hebben negatieve of dubbelzinnige resultaten opgeleverd wat betreft het voorkomen van terugval. Vanwege het unieke werkingsmechanisme (MOA) blokkeert TAK-018 de pathobiont-ingang die ten grondslag ligt aan chronische ontsteking en darmwandbeschadiging die wordt waargenomen bij patiënten met CD. Deze MOA verschilt van de conventionele aanpak van het neutraliseren van ontstekingsmediatoren zoals TNF-alfa en IL-23, waardoor patiënten met CD remissie kunnen behouden zonder levenslange immuunsuppressie. Het doel van deze fase 2a, gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde studie is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en vroege proof of concept van TAK-018 voor de preventie van

postoperatieve CD herhaling.

Inschatting van belasting en risico

Gelieve de verschillende protocolgebeurtenissen met een gedetailleerd overzicht van de verschillende visites, testen en onderzoeken in het protocol te vinden onder paragraaf 9.3. De risico's geassocieerd met deze studie worden beschreven in de patiëntinformatie, paragraaf 6.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

Landsdowne Street 40
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Takeda

Landsdowne Street 40
Cambridge, MA 02139
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)

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van *18 jaar oud of plaatselijke meerderjarige leeftijd bij het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming
2. Proefpersoon heeft een gedocumenteerde diagnose van CD, bevestigd door endoscopische biopsie vóór resectie of door weefsel dat bij de resectie verkregen is.
3. Proefpersoon ondergaat laparoscopische ileocecale resectie met primaire anastomose binnen 72 uur na de randomisatie (D1). Bevestiging dat er na de resectie geen actieve ziekte is achtergebleven wordt gebaseerd op de documentatie van de chirurg in het operatieverslag.
4. Postoperatieve stopzetting van alle gelijktijdige medicaties die specifiek gerelateerd zijn aan de behandeling van CD. Dit omvat behandeling met anti-tumornecrosefactor en anti-integrine, anti-IL 12/23, thiopurines en andere immunomodulatoren, steroïden, 5-aminosalicylaten en antibiotica.
5. Proefpersoon heeft de orale inname hervat en kan tabletten binnen 72 uur na de operatie inslikken.
6. Als de vrouw van vruchtbare leeftijd is, moet de proefpersoon akkoord gaan om aan de anticonceptievereisten te voldoen.
7. Een mannelijke proefpersoon die niet gesteriliseerd is en seksueel actief met een vrouwelijke partner van vruchtbare leeftijd, moet ermee instemmen om te voldoen aan de door het protocol gedefinieerde anticonceptievereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon heeft actieve perianale CD.
2. Proefpersoon heeft > 3 eerdere chirurgische ingrepen ondergaan voor CD.
3. Proefpersoon heeft macroscopisch actieve CD die op het moment van de operatie niet gereseceerd is.
4. De mate van gereseceerde dunne darm is groter dan 100 cm of de proefpersoon wordt beschouwd als een risico voor korte darm syndroom.
5. Proefpersoon heeft belangrijke intraoperatieve of postoperatieve complicaties zoals een lekkende anastomose, infectie op de plaats van de chirurgie, of is niet in staat om orale inname te verdragen.
6. Proefpersoon is niet in staat of niet bereid om ileocolonoscopische procedures te ondergaan of heeft er contra-indicaties voor, zoals bepaald door de onderzoeker.
7. Proefpersoon heeft onvoldoende renale of hepatische functie na de operatie en vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op basis van laboratoriumparameters, waaronder: totaal bilirubine >1,5 x de bovenlimiet van normale waarde (ULN) van de instelling tenzij de proefpersoon bekend syndroom van Gilbert heeft dat het verhoogde bilirubine kan verklaren, serum

alanine-aminotransferase > 3 x de ULN van de instelling, creatinine > 1,5 x de ULN van de instelling of geschatte creatinineklaring < 50 ml/minuut/1,73 m² voor proefpersonen met serumcreatinineconcentraties boven de limieten van de instelling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TAK-018
Generieke naam:	TAK-018

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
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	EUCTR2019-000886-19-NL
Ander register	IRAS nr: 266345 / NCT nr: NCT03943446
CCMO	NL71098.018.19