

Een veiligheidsonderzoek na intravitreale injectie van PP-001 bij patiënten met chronische, niet-infectieuze uveïtis en chronische ontsteking

Gepubliceerd: 28-11-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair* Veiligheidsparameter (verandering van de symptomen uit de oftalmologische onderzoeken en bijwerkingen) Secundair* Verbetering van de ontsteking of een van de andere parameters die oftalmologisch is onderzocht Veiligheidsanalyse De incidentie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48871

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PP-001-1001

Aandoening

- Oogaandoeningen

Synoniemen aandoening

inflammatie, Uveitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Panoptes Pharma

Overige ondersteuning: Panoptes Pharma GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: intravitriale injectie, Uveitis, Veiligheid, Voor het eerst in mens.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair: Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van toenemende doseringen PP-001 bij patiënten met chronische, niet-infectieuze uveïtis na een eenmalige intravitreale injectie van 0,3 µg, 0,6 µg en 1,2 µg per oog met optionele opname van een extra cohort die een dosering van 2,1 µg per oog krijgt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair: Evaluatie van de verbetering van ontstekingen door toenemende doseringen PP-001 bij patiënten met chronische, niet-infectieuze uveïtis na een eenmalige intravitreale injectie van 0,3 µg, 0,6 µg en 1,2 µg per oog met optionele opname van een extra cohort die een dosering van 2,1 µg per oog krijgt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PP-001 wordt geïndiceerd voor de behandeling van niet-infectueuze uveitis. Uveitis is een chronische of terugkerende oog inflammatie ziekte dat invloed heeft op de uvea (bestaande uit de iris, choroid en ciliare lichamen), retina, glazen oog, optische zenuw, hoofd, retina pigment epithelium en de achterste kamer, maar zou ook andere adjutant structuren kunnen bevatten, zoals de sclera of cornea.

De integriteit en doorzichtigheid van de ocular media (water, lens en vitreous) de oog weefsels (iris, ciliare lichamen, retina, pigment epithelium en choroid) zijn belangrijk voor optimale gezicht functie. Dit omdat zij licht opnemen, doorsturen, reguleren en voelen. Elke mogelijke vervorming van de visuele axis

bij inflammatie processen in het oog kunnen het zicht beperken. Uveitis is een ziekte met symptomen die gaan van tijdelijke effecten, zoals ongemakkelijkheid, pijn of troebele visie, tot permanente symptomen in zicht scherpheid en zichtsveld door onomkeerbare weefsel schade die zelfs tot blindheid kan lijden. Zicht problemen kunnen resultaat zijn van directe schade aan de oog structuur (zoals cataract, glaucoma en maculair oedeem).

Uveitis kan veroorzaakt worden door infectie of door autoimmuun ziektes.

Niet-infectueuze uveitis behandelt de meeste uveitis zaken, die worden gezien als autoimmuun of auto inflammatoire oorsprong, daarbijbehorend systemische immunologische ziekte geassocieerde uveitis. Het omvat ook acute en chronische uveitis, zowel als terugkerende vormen en kunnen op gelijke wijze plaats in het oog voorkomen.

De belangrijkste behandelingsstrategieën voor Uveitis zijn het onderdrukken van de lokale inflammatie. Behandelingen gaan van topische (corticosteroïden oogdruppels) tot systemische immunosuppressie met zowel corticosteroïden of non-corticosteroïden immunologische veranderende geneesmiddelen. Topische administratie wordt meestal gebruikt voor de behandeling van het voorste deel van het oog. Patiënten die last hebben van intermediaire of van posterior uveitis (aangetaste vitreous lichaam en retina/choroid) worden routinematig behandeld met hoge dosissen van systemische corticosteroïden. Dosering van corticosteroïden zijn afhankelijk van tijd, ernst van de inflammatie. Normaal, de initiële behandeling bevat hoge dosis corticosteroïden, die daarna traag vermindert worden naargelang de activiteit van de ziekte. De uiteindelijk te verwachten therapeutische rol van PP-001, zal een non-steroidaal geneesmiddel zijn dat zou toelaten de dosissen corticosteroïden sneller te doen verminderen. Door zijn onderliggende manier van werkzaamheid, PP-001 zal enkel kunnen gebruikt worden voor de behandeling van NIU.

Doel van het onderzoek

Primair

* Veiligheidsparameter (verandering van de symptomen uit de oftalmologische onderzoeken en bijwerkingen)

Secundair

* Verbetering van de ontsteking of een van de andere parameters die oftalmologisch is onderzocht

Veiligheidsanalyse

De incidentie van therapiegerelateerde bijwerkingen (TEAE's), ernstige ongewenste voorvallen (SAE's), overlijden en staken van de therapie vanwege ongewenste voorvallen (AE's) of SAE's) wordt samengevat overeenkomstig een gestandaardiseerde medische terminologie (Medical Dictionary for Regulatory Activities) en geassocieerd met het onderzoeksmiddel en de ernst.

De incidentie van potentieel klinisch significante vitale parameters wordt samengevat.

Farmacokinetische analyse

De mogelijke farmacokinetische parameters worden berekend op basis van de individuele gegevens over de plasmaconcentratie-tijd van PP-001 (indien bepaald).

Onderzoeksopzet

Dit prospectief, multicenter, open, niet-gerandomiseerd, consecutief onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de richtlijn voor uitvoering van klinisch onderzoek 2001/20/EU en 2005/28/EU (Europese Unie), de Verklaring van Helsinki (bewerkte versie Edinburgh, Schotland 2000), de goede fabricagepraktijken (GMP), de goede klinische praktijk (GCP) en de van toepassing zijnde nationale wetgeving en richtlijnen, na goedkeuring door de medisch-ethische toetsingscommissie en zorgautoriteit.

Tot 18 patiënten in de leeftijd van minimaal 18 jaar worden in het onderzoek opgenomen. De patiënten krijgen eenmaal een intravitreale injectie van PP-001. De patiënten moeten chronische, uveitis posterior, uveitis intermedia of panuveitis hebben die behandeling nodig heeft en die voldoende behandeling krijgen met systemische corticosteroïden of immunosuppressiva (azathioprine, methotrexaat, cyclosporine, mycofenolaat, tacrolimus) of een combinatie daarvan zijn behandeld. Elke vorm van systemische behandeling bij studie start moet worden behouden.

De patiënten moeten een gezichtsscherpte van rond 1/35 (0,032) of beter hebben, in ieder geval minder dan of gelijk rond 20/40 (0,5) in het te behandelen oog.

Het onderzoek omvat 7 ambulante patiëntenbezoeken (screening, baseline, dag van injectie (onderzoeksdag 0) en onderzoeksdag 2, 7, 14 en 28) en telefonisch contact op onderzoeksdag 1 en 40.

De patiënten worden ingedeeld in 3 cohorten van elk 4 patiënten en krijgen eenmaal de volgende behandeling in de vorm van een intravitreale injectie:

- * Cohort 1 krijgt 0,3 µg PP-001
- * Cohort 2 krijgt 0,6 µg PP-001
- * Cohort 3 krijgt 1,2 µg PP-001

De patiënten in een cohort worden opeenvolgend gedoseerd. Het minimale interval tussen de injectie van een patiënt en de volgende patiënt bedraagt 7 dagen. De resultaten van elk injectiestadium worden gecontroleerd vóór dosering van de volgende patiënt. De behandeling in de volgende cohorten gaat pas van start als het voorgaande cohort is afgesloten en alle controlebezoeken tot onderzoeksdag 28 zijn voltooid, en eventuele veiligheidsproblemen na controle door het SDMB (Safety Data Management Board) zijn uitgesloten.

Nadat alle 12 patiënten van de 3 cohorten de behandeling hebben gehad en alle patiënten het laatste controlebezoek hebben afgelegd, voert het SDMB een interimanalyse uit, om potentiële veiligheidsrisico's te identificeren en de hoogst verdraagbare dosis te bepalen. Als er geen veiligheidsrisico's zijn

geïdentificeerd, kunnen patiënten in een nieuwe cohort (cohort 4) een vierde, hogere dosis krijgen. De dosis voor deze potentiële vierde cohort bedraagt 2,1 µg PP-001.

Als er veiligheidsproblemen zijn geïdentificeerd in cohort 2, 3 of 4, worden nog eens 2 patiënten behandeld met een lagere dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen een eenmalige intravitriale injectie met PP-001 in 1 oog.

Inschatting van belasting en risico

Op dit moment van ontwikkeling kan toxiciteit van PP-001 in de menselijke ogen niet uitgesloten worden maar het risico is redelijk laag gebaseerd op de pre klinische gegevens. We verwachten een lage systemische blootstelling van PP-001. Mogelijke systemische neveneffecten gekend van andere DHODH inhibitoren worden niet verwacht. Om het risico te minimaliseren zal de eerste patient de laagste mogelijke dosis krijgen (90 keer lager is dan de veilige concentratie gebruikt in de pre-klinische studies). De volgende patient zal enkel een injectie krijgen na een veiligheidsperiode van 7 dagen en een review van all gegevens door een Veiligheids raad. De volgende hogere dosis wordt enkel toegediend nadat de veiligheid van de lagere dosis werd bevestigd.

De procedure van een injectie in een geïnfecteerd oog wordt reeds gedaan met andere goedgekeurde behandelingen van Uveitis zoals Ozurdex en Retireert, in Fase III studies met sirolimus en off-label gebruik van intra-oculaire toediening van triamcinolone. Deze studies hebben geen significante risico*s aangetoond met injectie in het oog. Bedenkingen werden gemaakt wanneer er kleine kristallen in het oog worden toegediend dat deze mogelijk auto-inflammatie reactie kunnen vertonen. Het type en structuur van de bereiding die in deze studie gebruikt worden zouden dit risico verminderen. Studie PP-001-1001 zal waardevolle gegevens opleveren over veiligheid, tolerantie en farmacokinetische profiel van PP-001 na eenmalige dosering van patiënten met zware uveitis, die zal helpen met het definiëren van de dosis voor toekomstige studies.

Concluderend, gebaseerd op momenteel aanwezige veiligheid gegevens, PP-001 heeft een aanvaardbare voordeel/risico profiel in patiënten voor dosissen in de geschatte therapeutische bereik van 0.3 - 1.2 (2.1) microgram/oog, en op hetzelfde moment een mogelijkheid bieden om de inflammatie parameters in patiënten met zware uveitis die geen andere alternatieve behandeling meer hebben te beïnvloeden.

Contactpersonen

Publiek

Panoptes Pharma

Reisnerstrasse 34/1
Vienna 1030
AT

Wetenschappelijk

Panoptes Pharma

Reisnerstrasse 34/1
Vienna 1030
AT

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 patiënten van minimaal 18 jaar oud met een gediagnosticeerde chronische uveïtis posterior, uveïtis intermedia of panuveïtis.
2. Goede algemene gezondheidstoestand (geestelijk en lichamelijk). De verkregen laboratoriumparameters en vitale functies moeten binnen de normale waarden liggen.
3. Ondertekende en gedateerde toestemmingsverklaring
4. Ondertekende en gedateerde privacyverklaring
5. Vrouwelijke patiënten die een kind kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest (op urine) hebben vóór de injectie op onderzoeksdag 0 (dag van de injectie)

6. Mannelijke patiënten moeten ervoor zorgen dat ze tijdens het hele onderzoek (vanaf de dosering tot het laatste controlebezoek) een uiterst effectieve anticonceptiemethode, gecombineerd met een aanvaardbare anticonceptiemethode toepassen. Er mag bovendien geen borstvoeding aan een kind worden gegeven in de periode van 3 maanden na de laatste dosering. Mannelijke patiënten moeten met hun vrouwelijke partner vóór de screening afspreken dat ze de anticonceptiemethoden, zoals hierboven gespecificeerd, toepassen van het tijdstip van de dosering tot 3 maanden na de laatste dosering.
7. Gediagnosticeerde chronische uveïtis posterior, uveïtis intermedia of panuveïtis (overeenkomstig de definitie van de Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group [Jabs et al., 2005]) in ten minste één oog. Bij patiënten met panuveïtis moet de ontsteking in het voorste segment minder erg zijn dan in het achterste segment. De onderzoeksarts moet naar beste weten en overtuiging voor opname in het onderzoek uitsluiten dat de patiënt een masqueradevorm (pseudo-uveïtis) resp. infectie heeft.
8. Chronische uveïtis posterior, uveïtis intermedia of panuveïtis die behandeling nodig heeft.
9. De helderheid in het doorzichtig weefsel van het oog, de pupildilatatie en de samenwerking van de patiënt moeten voldoende zijn om visualisering van de nervus optica in het te behandelen oog te garanderen
10. Systemische behandeling met corticosteroïden of immunosuppressiva (azathioprine, methotrexaat, cyclosporine, mycofenolaat, tacrolimus) of een combinatie van de hierboven genoemde geneesmiddelen. Elke systemische behandeling bij studie start moet gevolgd worden tijdens de duratie van de studie.
11. Gezichtsscherpte volgens het Best-corrected Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) van 10 of meer letters (ca. 1/35 of 0,032), maar minder dan of gelijk aan 70 letters (ca. 20/40 of 0,5) in het te behandelen oog
12. Gezichtsscherpte volgens het Best-corrected ETDRS van 34 of meer letters in het onbehandelde oog (ca. 20/200 of 0,1)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten bij wie troebeling (hoornvlies, synechia anterior of posterior, lens, corpus vitreum of elders) in één of beide ogen het onderzoek en de documentatie van de posterieure poles of intraveneuze fluorescentie-angiografie of optische coherentietomografie in het te behandelen oog verhinderen.
2. Patiënten die lokaal met biologische geneesmiddelen worden behandeld
3. Behandeling met cyclofosfamide of chloorambucil
4. Intravitreale injecties (met inbegrip van, maar niet beperkt tot antivasculaire endotheliale groeifactor) tot 60 dagen vóór de baseline
5. Injectie met steroïden in subtenon of fundus tot 90 dagen vóór de baseline
6. Gebruik van corticosteroïdimplantaten in het te behandelen oog (Ozurdex, Iluvien, Retisert, triamcinolon intravitreaal implantaat, fluocinolon

intravitreaal implantaat), met de volgende uitzonderingen:

- * Het implantaat is 90 dagen vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0) verwijderd

- * Ozurdex is 6 maanden vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0) geïmplant

- * Iluvien of Retisert zijn 3 jaar vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0) geïmplant

7. Intraoculaire chirurgische interventie binnen 90 dagen vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0) in het te behandelen oog

8. Capsulotomie binnen 30 dagen vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0) in het te behandelen oog

9. Vitreoretinale chirurgische ingreep of sklera-indentatie binnen 90 dagen vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0) in het te behandelen oog

10. Geplande oculaire chirurgische interventie (waaronder cataractoperatie of capsulotomie) binnen 60 dagen na de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0)

11. Intraoculaire druk (IOD) * 25 mmHg in het te behandelen oog (glaucoompatiënten die met niet meer dan één topisch geneesmiddel worden behandeld en een IOD van > 25 mmHg hebben, mogen aan het onderzoek deelnemen)

12. Oculaire hypotonie (IOD < 6 mmHg)

13. Ontoereikende pupildilatatie, waardoor geen kwalitatief hoogstaande fotodocumentatie van de fundus in het te behandelen oog mogelijk is

14. Afakie of voorkamerlens in het te behandelen oog

15. Zichtbare verdunning van de sklera, sklerale ectasia of ceratoconus in het te behandelen oog

16. Alle vormen van kwaadaardige oogaandoeningen

17. Oculaire of perioculaire infectie in een van beide ogen en inname van systemische antibiotica

18. Deelname aan een ander klinisch onderzoek (geneesmiddel of medisch hulpmiddel) binnen 90 dagen vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0) of geplande deelname aan een ander klinisch onderzoek (geneesmiddel of medisch hulpmiddel) binnen 180 dagen na de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0), waaronder oculaire en niet-oculaire onderzoeken

19. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden, evenals patiënten die een kind kunnen krijgen en zich niet bereid verklaren een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen

20. Toepassing van antistollingsmiddelen of trombocytenaggregatieremmers (Marcumar, warfarine, heparine, enoxaparine, apixaban, rivaroxaban, pentosanpolysulfaat, dabigatran) binnen 7 dagen vóór de start van het onderzoek (onderzoeksdag 0)

21. Bekende allergieën of overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of een van de bestanddelen, tegen corticosteroïden of diagnostica die tijdens het onderzoek worden gebruikt (fluoresceïne, druppels om de pupillen te verwijderen, antibiotische druppels, povidon)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: not applicable

Generieke naam: DHODH Inhibitor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2019

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	EUCTR2016-000412-15-NL
CCMO	NL62850.078.17