

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek naar de farmacokinetiek, farmacodynamische effecten en veiligheid van oraal FT011 bij deelnemers met diffuse systemische sclerose

Gepubliceerd: 22-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling: beoordelen van de PK van oraal FT011 bij deelnemers met diffuse SSc. Secundaire doelstellingen: • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal FT011 in vergelijking met placebo bij deelnemers met diffuse SSc. • ...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51103

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CER-FT011-SSc01

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Sclerodermie, Systemische sclerose (SSc)

Aandoening

Diffuse systemic sclerosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Certa Therapeutics Pty Ltd

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diffuse systemische sclerose, Fase 2, FT011, placebogecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire resultaatmetingen

- Maximale concentratie (C_{max}), tijd tot maximale concentratie (T_{max}) en gebied onder de curve (AUC) van FT011 in plasma na een enkelvoudige dosis en na 12 weken behandeling.
- Bepaling van steady-state-waarden van FT011 in plasma.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire resultaatmetingen

De veiligheid wordt beoordeeld door middel van:

- Tijdens behandeling optredende bijwerkingen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE's) vanaf de eerste dosis van het onderzoeksmiddel tot het einde van het onderzoek
- Lichamelijk onderzoek
- Vitale functies (bloeddruk, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie en

lichaamstemperatuur)

- 12-afleidingen-elektrocardiogrammen (ecg's)
- Resultaten van laboratoriumonderzoek voor de veiligheid (hematologie, biochemie, coagulatie en urineanalyse)
- Gebruik van concomitante medicatie

De werkzaamheid wordt gemeten met behulp van:

verandering in mRSS ten opzichte van baseline, bij elk bezoek.

- Verandering in procent in voorspeld FVC vanaf baseline tot week 4, week 8 en week 12.
- Verandering in SHAQ-DI-score vanaf baseline tot week 4, week 8 en week 12.
- Verandering in algemene beoordelingsscore patiënt vanaf baseline tot week 4, week 8 en week 12.
- Verandering in algemene beoordelingsscore arts vanaf baseline tot week 4, week 8 en week 12.
- Het percentage patiënten dat een verbetering vertoont (gedefinieerd als ACR Composite Response Index in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (CRISS)-score van voorspelde waarschijnlijkheid van $\geq 0,60$) in week 12.
- Verandering in de Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC DI)-score vanaf baseline tot week 12.
- Verandering in de 5 D Itch Scale vanaf baseline tot week 12.

Verkenkend

- Een histologische analyse van huidbiopten vóór en na 12 weken behandeling, waarbij gekeken wordt naar celmarkers van ontsteking en fibrose en lokalisatie

van targets.

- Meting, met behulp van computationele biologie, van de moleculaire markers voor inflammatoire en fibrosesignaalroutes in huidbiopten vóór en na 12 weken behandeling, met behulp van technieken van sortering van volledig weefsel of een enkele cel en daaropvolgende analyse van ribonucleïnezuur (RNA) (scRNA-seq).
- Meting van cytokinen en chemokinen in plasma en serum vóór en na 12 weken behandeling, en onderzoek naar hoe het perifere immuunsysteem van de deelnemer reageert op specifieke prikkels via meting van markers voor immuuncelactivatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische sclerose (SSc) is een zeldzame en complexe auto-immuunziekte, gekenmerkt door vaatletsel, chronische ontsteking en fibrose van de huid en inwendige organen. De huidige behandelingsaanbevelingen omvatten het gebruik van immunosuppressiva, zoals methotrexaat, mycofenolaatmofetil en cyclofosfamide, voor het behandelen van de symptomen en het voorkomen van complicaties bij SSc-patiënten¹. Deze behandelingen hebben echter een slechte werkzaamheid en worden geassocieerd met significante bijwerkingen, zoals orgaantoxiciteiten en ernstige infecties. Nintedanib, een multi-pele-tyrosinekinaseremmer die onlangs is goedgekeurd voor de behandeling van aan systemische sclerose gerelateerde interstitiële longziekte (SSc-ILD), vertraagde de snelheid van de achteruitgang in longfunctie bij SSc-ILD². Aangezien geen klinisch voordeel van nintedanib werd waargenomen voor andere manifestaties van de ziekte, bestaat er nog steeds een on vervulde behoefte aan veilige en effectieve behandelingen bij patiënten met vroege diffuse SSc.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: beoordelen van de PK van oraal FT011 bij deelnemers met diffuse SSc.

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal FT011 in vergelijking met placebo bij deelnemers met diffuse SSc.
- Evalueren van de kortetermijnwerkzaamheid van oraal FT011 in vergelijking met placebo voor het verbeteren van de ziekteactiviteit bij deelnemers met diffuse

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de farmacokinetiek, farmacodynamische effecten en veiligheid van FT011 bij deelnemers met diffuse systemische sclerose.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die aan alle geschiktheidscriteria voldoen, ondergaan bij baseline een huidbiopsie (afname van ponsbiopsies van 2 x 3 mm) voordat ze in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd worden naar FT011 200 mg, FT011 400 mg of placebo. Deelnemers nemen hun onderzoeksgeneesmiddel eenmaal daags gedurende 3 maanden (12 weken) in, naast hun standaardmedicatie voor sclerodermie.

Inschatting van belasting en risico

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Het onderzoeksmiddel kan sommige symptomen van sclerodermie verminderen, maar zeker is dat niet. Op elk moment tijdens dit onderzoek kan de patient's/ deelnemer's toestand verslechteren.

Meedoen aan het onderzoek kan de volgende nadelen hebben:

- Patient/ deelnemer kan last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van het onderzoeksmiddel.
- Patient/ deelnemer kan last hebben van de metingen tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld: bloedafname kan wat pijn doen. Of kan een bloeding veroorzaken.
- Meedoen aan het onderzoek kost de patient/ deelnemer extra tijd.
- Patient/ deelnemer moet opgenomen worden in het ziekenhuis. Of er langer blijven dan normaal.
- Patient/ deelnemer moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.
- De vragenlijsten kunnen confronterend zijn.
- Patient/ deelnemer moet zich houden aan strenge regels over het innemen van medicijnen.
- Er kunnen nadelen zijn voor de partner of huisgenoot van de patient/ deelnemer.

Contactpersonen

Publiek

Certa Therapeutics Pty Ltd

Level 9, 31 Queen Street Level 9, 31 Queen Street
Melbourne VIC 3000
AU

Wetenschappelijk

Certa Therapeutics Pty Ltd

Level 9, 31 Queen Street Level 9, 31 Queen Street
Melbourne VIC 3000
AU

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)

Deelnemers moeten aan al de volgende criteria voldoen:

- Schriftelijke geïnformeerde toestemming verlenen voorafgaand aan onderzoeksprocedures en ermee instemmen alle vereisten van het protocol na te leven
- 18 tot en met 75 jaar oud zijn op het moment van toestemmingverlening
- Een classificatie van systemische sclerose hebben, zoals gedefinieerd volgens de criteria van het American College of Rheumatology (ACR) en de European League Against Rheumatism (EULAR), met een ziekte duur ≤ 5 jaar na de eerste manifestatie van een niet-Raynaudfenomeen.
- Een diagnose van diffuse cutane SSc hebben, gedefinieerd als systemische sclerose met huidverdikking op de bovenarmen proximaal van de ellebogen, op de

bovenbenen proximaal van de knieën of op de romp

- Huidverdikking hebben in een lichaamsgebied dat geschikt is voor herhaalde biopsie
- Bij screening een mRSS hebben van ≥ 15 tot ≤ 40
- FVC $\geq 50\%$ van voorspelde waarde bij screening
- Indien behandeld met azathioprine, mycofenolaatmofetil of hydroxychloroquine, gedurende minstens 2 maanden voorafgaand aan baseline een stabiele dosis hebben
- Instemmen met het gebruik van anticonceptie volgens paragraaf 5.4.4 van het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers mogen niet aan een van de volgende criteria voldoen:

- Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek
- Een onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen binnen 30 dagen of, indien langer, 5 halfwaardetijden voorafgaand aan randomisatie (4 maanden indien het vorige geneesmiddel een nieuwe chemische entiteit was)
- Bekende of vermoede contra-indicaties voor het onderzoeksgeneesmiddel hebben
- Ernstige of instabiele SSc hebben of eindstadium orgaanbetrokkenheid, zoals blijkt uit:
 - o staan op een lijst voor orgaantransplantatie of een orgaantransplantatie hebben ondergaan, inclusief autologe stamceltransplantatie
 - o niercrisis binnen 1 jaar voorafgaand aan baseline
- Interstitiële longziekte of pulmonale hypertensie waarvoor constante zuurstoftherapie vereist is; uitgezonderd hiervan is zuurstof gebruikt als hulpmiddel voor slaap of lichaamsbeweging
- Gastro-intestinale dysmotiliteit waarvoor totale parenterale voeding nodig is of waarvoor ziekenhuisopname nodig is binnen de 6 maanden voorafgaand aan baseline
- Concomitante inflammatoire myositis, reumatoïde artritis of systemische lupus erythematosus wanneer aan definitieve classificatiecriteria voor die ziekten wordt voldaan (criteria van Bohan en Peter voor polymyositis en dermatomyositis)
- SSc-achtige ziekten gerelateerd aan blootstellingen of ingesties
- Het gebruik van de volgende geneesmiddelen binnen de gespecificeerde perioden:
 - o methotrexaat in de 2 weken voorafgaand aan dag 1
 - o andere antifibrotica, waaronder D-penicillamine of tyrosinekinaseremmers (nilotinib, imatinib, dasatinib), in de maand voorafgaand aan screening
 - o biologische geneesmiddelen, zoals remmers van tumornecrotiserende factor (TNF-remmers), tocilizumab of januskinaseremmers (JAK-remmers), in de 3 maanden voorafgaand aan screening
 - o rituximab in de 6 maanden voorafgaand aan screening
 - o cyclofosfamide, oraal of intraveneus (i.v.), in de 3 maanden voorafgaand aan screening

o oraal prednisolon > 10 mg per dag of i.v.-steroiden in de maand voorafgaand aan screening

- Een maligniteit hebben die niet als genezen wordt beschouwd (met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de baarmoederhals); een deelnemer wordt als genezen beschouwd indien er geen aanwijzingen voor recidief van kanker zijn gedurende de 6 jaar voorafgaand aan randomisatie

- Bij screening of baseline waarden hebben voor aspartaattransaminase (ASAT), alaninetransaminase (ALAT), gamma-glutamyltransferase (GGT), lactaatdehydrogenase (LDH) of bilirubine die boven de bovengrens van normaal (ULN) liggen, of aanwijzingen voor leverziekte vertonen zoals bepaald door een van de volgende: voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie, voorgeschiedenis van oesofageale varices of voorgeschiedenis van portacaval-shunt

- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml/min, urinealbumine/creatinineverhouding < 30 mg/g

- Hemoglobine < 80 g/l, bloedplaatjes < 90 x 10⁹/l of neutrofielentelling < 1,4 x 10⁹/l

- Naast SSc nog een andere medische aandoening, significante comorbiditeiten of klinisch relevante sociale of psychische stoornissen hebben of de aanwezigheid van enigerlei bevindingen tijdens de screening die naar het oordeel van de onderzoeker de deelnemer in gevaar kunnen brengen of de doelstellingen van het onderzoek kunnen verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2021

Aantal proefpersonen: 2
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: FT011 100 mg
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: FT011 200 mg

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2022
Soort: Amendement

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	EUCTR2020-005116-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04647890
CCMO	NL77724.056.21