

Een multicenter, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, dubbelblind fase II onderzoek naar de veiligheid van GS-248, en de werkzaamheid op het fenomeen van Raynaud (RF) en perifere vasculaire doorbloeding, bij patiënten met systemische sclerose (SSc)

Gepubliceerd: 17-08-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair: Het vaststellen van de veiligheid en werkzaamheid van GS-248 versus placebo op FR bij onderzoeksdeelnemers met SSc. Secundair: Vaststellen van de werkzaamheid van GS-248 op de perifere vasculaire bloedstroom bij onderzoeksdeelnemers met SSc en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52928

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-248 bij patiënten met RF

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

fenomeen van Raynaud (RF)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gesynta Pharma AB

Overige ondersteuning: Sponsor; Gesynta Pharma AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fenomeen van Raynaud (RF), GS-248, mPGES1 remmer

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire werkzaamheid:

Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in week 4 in het aantal

aanvallen per week van het fenomeen van Raynaud.

Belangrijkste secundaire werkzaamheid:

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in week 4 in Raynaud*s

Condition Score (RCS).

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in week 4 in de cumulatieve

duur van aanvallen van het fenomeen van Raynaud.

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in week 4 in te verwachten

pijn tijdens FR-aanvallen.

Primaire veiligheid:

- Incidentie van bijwerkingen.

- Incidentie van ernstige bijwerkingen.
- Klinische laboratoriumwaarden en vitale functies.

Verkenkende werkzaamheid:

- Algehele indruk van de patiënt over veranderingen in week 4.
- Algehele indruk van de arts over veranderingen in week 4.
- Gemiddelde veranderingen in score ASRAP-vragenlijst ten opzichte van baseline in week 4.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in week 4 in perifere bloedstroom voorafgaand aan plaatselijke blootstelling aan kou en inname van IMP.
- Gemiddelde verandering van de perifere bloed doorstroming van voor de IMP inname tot na de inname van IMP tijdens visite 2.
- Gemiddelde verandering in herstel van perifere bloeddorstroming na plaatselijke blootstelling aan kou van voor de IMP inname tot na de inname van IMP tijdens visite 2.
- Gemiddelde verandering van baseline tot week 4 in het herstel van de perifere bloedstroom na plaatselijke blootstelling aan kou (zie aanhangsel 5).
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in week 4 in opwarmingsprofiel na plaatselijke blootstelling aan kou.

Verkenkend:

- Gehalte GS-248 in plasma.
- Verandering in gehalte PGE2 in ex vivo volbloed ten opzichte van baseline in week 4.
- Verandering in gehalte van PGEM, PGIM, TXM in urine ten opzichte van baseline in week 4.
- Verandering in gehalte biomarkers in bloed/plasma ten opzichte van baseline in week 4.
- Expressie van oppervlaktemarkers van bloedplaatjes.
- Verandering in microvasculair volume ten opzichte van baseline in week 4.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol paragraaf 1.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het vaststellen van de veiligheid en werkzaamheid van GS-248 versus placebo op FR bij onderzoeksdeelnemers met SSc.

Secundair:

Vaststellen van de werkzaamheid van GS-248 op de perifere vasculaire bloedstroom bij onderzoeksdeelnemers met SSc en FR.

Verkenkend:

- Verkennen van de farmacokinetiek (PK) van GS-248.
- Verkennen van de werkzaamheid van GS-248 op PGE2-vorming in ex vivo volbloed.
- Verkennen van de werkzaamheid van GS-248 op de vorming van arachidonzuurmetabolieten.

- Verkennen van de werkzaamheid van GS-248 op ontsteking en disfunctie van het endotheel.
- Verkennen van de werkzaamheid van GS-248 op bloedplaatjesactivatie.
- Verkennen van de werkzaamheid van GS-248 op microvasculair volume.
- Verzamelen van bloed en urine voor een potentieel toekomstige analyse van ontstekingsbiomarkers en disfunctie van het endotheel (de resultaten zullen later worden gerapporteerd).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra in 4 landen in Europa. Ongeveer 80 subjects worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om eenmaal daags GS-248 (120 mg) of placebo te ontvangen, gestratificeerd naar gebruik van achtergrondbehandeling met een vaatverwijdend middel (Ca-blokkers, PDE-5-remmers of geen achtergrondbehandeling met een vaatverwijdend middel) met in elke behandelgroep ongeveer 40 onderzoeksdeelnemers.

Het onderzoek bestaat uit een inclusieperiode, een behandelingsperiode en een vervolgperiode, met in totaal 5 onderzoeksbezoeken (zie Schema beoordelingen, bijlage 2). Een aantal onderzoeken zullen alleen worden uitgevoerd in van tevoren geselecteerde ziekenhuizen.

Inloop-/inclusieperiode

Bij bezoek 1 (screeningsbezoek) wordt van elke onderzoeksdeelnemer geïnformeerde toestemming verkregen en de geschiktheid voor het onderzoek wordt vastgesteld. Er wordt gescreend op geschiktheid voor het onderzoek, waaronder demografische gegevens, medische voorgeschiedenis van de onderzoeksdeelnemer, een lichamelijk onderzoek en andere procedures. Ook worden bloed- en urinemonsters afgenomen. Onderzoeksdeelnemers krijgen een eDagboek waarin zij dagelijks informatie moeten vastleggen, waaronder het aantal aanvallen van Raynaud en RCS (zie Schema beoordelingen, bijlage 2).

Behandelingsperiode

Op dag 1 (bezoek 2, baselinebezoek) worden geschikte onderzoeksdeelnemers gerandomiseerd en zij krijgen hun eerste dosis onderzoeksmiddel onder medische supervisie in het onderzoekscentrum. Onderzoeksbeoordelingen, waaronder op bloedafname voor PK en veiligheid, worden bij dit bezoek uitgevoerd. In totaal duurt dit bezoek ongeveer 4-6 uur., afhankelijk of de patient meedoet aan de cold-challenge. Onderzoeksdeelnemers mogen het onderzoekscentrum verlaten (maar worden gevraagd in de buurt te blijven) gedurende maximaal 60 minuten (tussen de blootstellingen aan kou in). Aan het einde van het bezoek ontvangen onderzoeksdeelnemers voldoende medicatie om mee voort te kunnen tot het volgende onderzoeksbezoek; dit staat 14 (± 2) dagen later gepland.

Gedurende de gehele behandelingsperiode moeten onderzoeksdeelnemers het eDagboek blijven invullen.

Op dag 15 (± 2 dagen) komen onderzoeksdeelnemers terug naar het

onderzoekscentrum voor bezoek 3. Er worden dan veiligheidsbeoordelingen uitgevoerd, bloedmonsters afgenomen voor PK-onderzoek en een veiligheidscontrole uitgevoerd (zie Schema beoordelingen, bijlage 2). De therapietrouw wordt gecontroleerd, gebruikte potjes onderzoeksmiddel worden verzameld en er wordt voldoende onderzoeksmiddel verstrekt voor de resterende tijd in de behandelingsperiode. Dit bezoek zal ongeveer 1.5 uur duren. Bezoek 4, het bezoek einde behandeling, vindt plaats op dag 28 (-2/+1 dag(en)); dit is de dag waarop onderzoeksdeelnemers hun laatste dosis onderzoeksmiddel innemen (in het onderzoekscentrum). Dit bezoek duurt ongeveer 4-5 uur en maximaal 9 uur voor onderzoeksdeelnemers bij wie volledige PK-bloedmonsters ('rich PK sampling') worden afgenomen. Er worden aanvullende veiligheidscontrolebeoordelingen uitgevoerd (zie Schema beoordelingen, bijlage 2). Het eDagboek wordt gecontroleerd en alle onderzoeksmiddelen worden verzameld. Onderzoeksdeelnemers vullen een ASRAP-vragenlijst in en een lijst 'Algehele indruk over veranderingen' (artsen vullen deze ook in).

Vervolgperiode

Het vervolgbezoek (bezoek 5, dag 42-49) moet 2-3 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel plaatsvinden. Er worden veiligheidsbeoordelingen uitgevoerd (zie Schema beoordelingen, bijlage 2). Onderzoeksdeelnemers vullen voor de laatste keer hun eDagboek in en deze wordt verzameld. Dit bezoek zal ongeveer 1.5 uur duren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksdeelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om eenmaal daags GS-248 (120 mg) of placebo te ontvangen, gestratificeerd naar gebruik van achtergrondbehandeling met een vaatverwijdend middel (Ca-blokkers, PDE-5-remmers of geen achtergrondbehandeling met een vaatverwijdend middel). Het onderzoek bestaat uit een inclusieperiode, een behandelingsperiode en een vervolgperiode, met in totaal 5 onderzoeksbezoeken. De totale behandelingsperiode kan oplopen tot 70 dagen.

Inschatting van belasting en risico

De patient wordt belast met 5 bezoeken aan het ziekenhuis. De volgende hoeveelheden bloed (kunnen) worden afgenomen:

- 130 ml bij alle deelnemers
- 48 ml voor subsetanalyses (o.a. pharmacokinetiek)

Contactpersonen

Publiek

Gesynta Pharma AB

Wallingatan 24
Stockholm 111 24
SE

Wetenschappelijk

Gesynta Pharma AB

Wallingatan 24
Stockholm 111 24
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Onderzoeksdeelnemers moeten vóór de uitvoering van de onderzoeksspecifieke procedures hun schriftelijke en gedateerde geïnformeerde toestemming geven.
2. Mannelijke en vrouwelijke onderzoeksdeelnemers in de leeftijd van 18 t/m 75 jaar.
3. SSc gediagnosticeerd volgens de criteria van de European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) (van den Hoogen F et al. 2013).
Onderzoeksdeelnemers met tekenen van andere auto-immuunziekten (bijv. syndroom van Sjögren, myositis, reumatoïde artritis) zouden in aanmerking kunnen komen als SSc het dominante fenotype is.
4. Raynaud-aanvallen van doorgaans ≥ 7 keer per week tijdens de 4 weken voorafgaand aan de screening los van achtergrondmedicatie (de enige toegestane

vaatverwijdende behandeling zijn calciumkanaalblockers of PDE-5-remmers).

5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende het gehele onderzoek en gedurende 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel; dit dient zodanig te gebeuren dat het risico op zwangerschap minimaal is. (Clinical Trials Facilitation Group, 2014).

6. Vrouwen mogen niet zwanger worden of borstvoeding geven.

7. Mannelijke onderzoeksdeelnemers gaan akkoord met het gebruik van een condoom in combinatie met het gebruik van voorbehoedmiddelen met een faalpercentage van <1% om zwangerschap en blootstelling aan onderzoeksmiddelen van een partner te voorkomen en onthouden zich van het doneren van sperma vanaf de eerste dag van toediening tot 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

8. Vermogen van de onderzoeksdeelnemers om volledig deel te nemen aan alle aspecten van dit klinische onderzoek.

* Een vrouw wordt beschouwd als vruchtbaar na menarche en tot het postmenopauzale stadium, tenzij ze permanent steriel is. Permanente sterilisatiemethoden omvatten hysterectomie, bilaterale salpingectomie en bilaterale oophorectomie. Een postmenopauzale toestand is gedefinieerd als geen menstruaties gedurende 12 maanden zonder een alternatieve medische oorzaak. Een hoog follikelstimulerend hormoon (FSH) niveau in het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om een postmenopauzale toestand te bevestigen

bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie gebruiken of hormonale vervangingstherapie krijgen. Echter, in het geval van afwezigheid van 12 maanden amenorroe is een enkele FSH-meting onvoldoende.

*Methoden die bij gebruik een faalpercentage van <1% per jaar hebben wanneer ze consequent en correct worden gebruikt, worden beschouwd als zeer effectieve anticonceptiemethodes. Dergelijke methoden omvatten gecombineerde (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie die gepaard gaat met remming van

ovulatie (oraal, intravaginaal en/of transdermaal); progestageen hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie (oraal, injecteerbaar en/of implanteerbaar); spiraaltje (IUD); intra-uterien hormoonafgevend systeem (IUS); afbinden van de eileiders; gesteriliseerde partner; seksuele onthouding.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. SSc-ziekteduur van meer dan 120 maanden vanaf de eerste niet-Raynaud-verschijningsvorm.

2. Huidige rokers of <3 maanden voor bezoek 1 gestopt met roken, of nicotine in

welke vorm dan ook < 3 maanden voor bezoek.

3. Dosiswijziging of start van vaatverwijdende stoffen (calciumblokkers of PDE-5-remmers) binnen 4 weken voorafgaand aan bezoek 1. Onderzoeksdeelnemers mogen geen combinatie van calciumkanaalblokkers en PDE-5-remmers gebruiken vanaf 4 weken voorafgaand aan bezoek 1 en gedurende het gehele onderzoek.

4. Gebruik van iloprost of andere intraveneuze (iv) of oraal toegediende (po) prostacyclinereceptoragonist binnen 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.

5. Lopende behandeling met immunosuppressieve therapieën (andere dan mycofenolaat) waaronder, maar niet beperkt tot cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat of cyclosporine, of het gebruik van die geneesmiddelen binnen 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.

Opmerking: onderzoeksdeelnemers kunnen worden ingesloten als ze met een stabiele dosis mycofenolzuur zijn behandeld tijdens de 4 weken voorafgaand aan het starten van het onderzoek.

6. Gebruik van systemische corticosteroïden binnen de 4 weken vóór bezoek 1 en tijdens het onderzoek.

7. Gebruik van matige of sterke CYP3A4-remmers binnen 5 terminale halfwaardetijden of één week, welke van beide langer is, voorafgaand aan Visite 2. Voorbeelden van matige of sterke CYP3A4-remmers zijn diltiazem, verapamil en grapefruit sap

8. Gelijktijdige ernstige medische aandoening, met speciale nadruk op cardiovasculaire aandoeningen, waardoor de onderzoeksdeelnemer naar de mening van de onderzoeker niet geschikt is voor dit onderzoek.

9. Verlengde gecorrigeerde QT-interval volgens Friderica (QTcF) gedefinieerd als een QTcF >450 msec tijdens bezoek 1 of bezoek 2 (voorafgaande randomisatie).

10. Creatinineklaring <50 ml/min (bepaald door de Cockcroft-gaultformule) tijdens screening (bezoek 1).

11. Actieve digitale ulcera (DU) binnen 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.

12. Bekende allergie voor een van de bestanddelen van de GS-248-formulering.

13. Klinisch betekenisvolle laboratoriumafwijkingen bij de screening (bezoek 1), zoals bepaald en vastgelegd door de onderzoeker.

14. Positieve testresultaten op antilichamen voor HBsAg, HCVAb of hiv-1 en/of -2 bij de screening (bezoek 1).

15. Onderzoeksdeelnemers waarvan bekend is of vermoed wordt dat zij zich niet aan dit onderzoeksprotocol kunnen houden (bijv. als gevolg van alcoholisme, drugsverslaving of psychische stoornis).

16. De onderzoeksdeelnemer is geestelijk of wettelijk onbekwaam ten tijde van de screening of heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische stoornissen die volgens de onderzoeker van invloed zijn op het vermogen van de onderzoeksdeelnemer om deel te nemen aan het onderzoek.

17. Maligniteit in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van in situ-verwijdering van basalecelcarcinoom en cervicale intra-epitheliale neoplasie graad I.

18. Geplande grote operatie tijdens het onderzoek.

19. Bloeddonatie (of overeenkomstig bloedverlies) binnen 12 weken voorafgaand aan bezoek 1.

20. Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek met een

onderzoeksmiddel binnen 4 weken of een experimenteel geneesmiddel binnen 5 halfwaardetijden hebben gekregen, welke van de twee langer is, voorafgaand aan bezoek 1.

Exclusie criterium voor Cold Challenge:

Bij Bezoek 2: Vingertemperatuur onder 27°C na acclimatisatie bij een omgevingstemperatuur van 23°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) gedurende een periode van 20 minuten.

Randomisatiecriteria:

Naast het voldoen aan alle inclusie- en uitsluitingscriteria, moeten de proefpersonen voldoen aan de volgende criteria om te worden gerandomiseerd:

1. ≥ 7 RP-aanvallen tijdens de laatste week van de inlooperperiode zoals vastgelegd in het elektronisch dagboek, met niet meer dan 2 dagen zonder RP-aanvallen.
2. Naleving van het elektronisch dagboek gedurende de 7 meest recente dagen voorafgaand aan baseline (bezoek 2), met uitzondering van de bezoekdag zelf. Dit houdt in: het hebben ingediend van ≥ 5 dagen elektronische dagboekgegevens (van in totaal 7 dagen) voor RCS en RP in die periode.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-02-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2020-002081-13-NL
Ander register	http://www.clinicaltrialsregister.eu .
CCMO	NL74530.091.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-06-2022

Datum resultaten gemeld: 15-03-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

22-02-2023