

Een fase 3, multicenter, open-label verlengingsonderzoek naar oraal RPC1063 als behandeling van matige tot ernstige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 13-10-2015 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van RPC1063 voor de behandeling van alle patiënten met matige tot ernstige CU. Het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van RPC1063 voor de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmsstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53026

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RPC1063 op lange termijn bij colitis ulcerosa

Aandoening

- Maagdarmsstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa, darmontstekingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene International II Sàrl

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa, Orale RPC1063

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidseindpunten:

- deel patiënten in klinische remissie
- deel patiënten met een klinische respons
- deel patiënten met endoscopische verbetering
- deel patiënten met mucosale genezing
- deel patiënten met corticosteroïdevrije remissie
- verandering ten opzichte van baseline in volledig Mayo-score, partiële

Mayo-score en 9 punt Mayo score.

- deel patiënten met histologische remissie
- deel patiënten met klinische respons, klinische remissie of endoscopische verbetering bij patiënten die eerder anti-TNF-therapie kregen

Veiligheidseindpunten:

- De incidentie, ernst en relatie van treatment-emergent adverse events (TEAE's), ernstige BIJWERKINGEN (SAE's), TEAE's die leiden tot stopzetting van onderzoeksgeneesmiddelen, AE's van speciaal belang (AESIs) en TEAE's van speciaal belang zullen worden samengevat.
- Verkennende veiligheidseindpunten omvatten veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor klinische laboratoriummetingen, vitale functies, ECG's en longfunctietests.

Andere verkennende eindpunten:

- Absolute lymfocytentelling (ALC) afgeleid van hematologische laboratoriumresultaten
- Bloedbiomarkers (cytokines, chemokines, andere markers van ontsteking)
- Ontlasting biomarkers (bijv. FCP)
- Bloedmarkers van slijmvliesweefsel (bijv. lymfocytensubsets)
- verkennende metingen van de immuunrespons (bijv. SARS-CoV-2 serologie), van bloedmonsters (alleen verwerkt voor serum) verzameld na de wijziging, elke 48 weken daarna en het einde van de behandeling, en de mogelijke associatie tussen deze metingen en geselecteerde eindpunten met betrekking tot veiligheid, werkzaamheid en/of biomarkers.

Secundaire uitkomstmaten

Omdat dit een open-label verlengingsonderzoek is voor patiënten die eerder hebben deelgenomen aan een onderzoek naar RPC1063 voor CU, is er geen statistische basis voor de steekproefomvang. Alle eindpunten zijn daarom beschreven bij de primaire eindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RPC1063 is een kleine moleculeverbinding die de sfingosine-1-fosfaat-1-receptor (S1P1R) en de S1P 5-receptor (S1P5R) krachtig activeert, hoewel meer selectief voor S1P1R dan S1P5R. In vitro vertoont RPC1063 weinig activiteit op de andere sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptoren, met een meer dan 20.000-voudige selectiviteit boven S1P 2R, 3R of 4R. De RPC1063-metabolieten, RP101075 en RP101442, vertonen een potentie- en selectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is aan dat van RPC1063. RPC1063 en metabolieten bleken ook selectief te zijn voor het binden aan S1P1R en S1P5R ten opzicht van een panel van 55 niet-target

receptoren in vitro, verrijkt met G proteïne-gekoppelde receptoren.

RPC1063 is onderzocht in twee fase 1-onderzoeken (RPCS-001 en RPC01-102) bij gezonde vrijwilligers, waarbij het tweede onderzoek een grondig QT-onderzoek was dat heeft aangetoond dat RPC1063 in therapeutische (1 mg) en supratherapeutische (2 mg) doses het QTc-interval niet verlengde. Een fase 2/3 gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek (RPC01-201, RADIANCE) bij patiënten met recidiverende Multiple Sclerose (RMS) loopt nog, waarbij positieve werkzaamheids- en veiligheidsresultaten zijn gerapporteerd over het 24 weken durende fase 2-gedeelte van het onderzoek in juni 2014. Het fase 3 deel van het onderzoek werft nog steeds deelnemers en zal naar verwachting voltooid zijn in 2017. De inductiefase van een fase 2-onderzoek bij volwassen patiënten met matige tot ernstige CU (RPC01-202) werd afgerond in oktober 2014. Bij de afsluiting van de inductiefase was het aandeel patiënten dat klinische respons en klinische remissie bereikte met RPC1063 1 mg groter dan met placebo en het verschil was zowel klinisch betekenisvol als statistisch significant. Bovendien waren ook alle secundaire eindpunten aan het einde van de inductiefase, inclusief klinische respons, verandering in Mayo-score, en mucosale verbetering op endoscopie, positief en statistisch significant voor de dosis RPC1063 1 mg. De onderhoudsfase van dit onderzoek wordt naar verwachting voltooid in 2015.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van RPC1063 voor de behandeling van alle patiënten met matige tot ernstige CU.

Het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van RPC1063 voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige CU

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, onderhoudsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van RPC1063 bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU). Patiënten die eerder hebben deelgenomen aan een onderzoek naar RPC1063 voor CU komen in aanmerking voor inschrijving aan dit onderzoek als zij voldoen aan de opnamecriteria zoals uiteengezet in het eerdere onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen een behandeling totdat de patiënt 5 jaar (week 238) en het veiligheidsopvolgingsbezoek heeft voltooid, tenzij de sponsor het ontwikkelingsprogramma beëindigt. Patiënten die niet in klinische respons of remissie zijn bij aanvang van het onderzoek, moeten worden gestaakt met onderzoeksmedicatie als ze geen klinische verbetering vertonen in week 10.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende het onderzoek zullen proefpersonen naar het ziekenhuis moeten komen voor de volgende bezoeken: een baseline bezoek (dag 1), behandelbezoeken (week 5, 10, 16, 22, 34 en 46) gevolgd door extra behandelbezoeken (elke 24 weken), een bezoek bij einde van het onderzoek/vervroegde beëindiging, en een bezoek voor veiligheidsopvolging. Procedures die tijdens deze bezoeken zullen worden uitgevoerd, omvatten: bloedafname (alle bezoeken), lichamelijk onderzoek (alle bezoeken), ECG (3x), longfunctietest (4x + elk 2e bezoek gedurende de extra behandelbezoeken, optische coherentie-tomografie (3x), en endoscopie met colonbiopsie (3x + elk 4e bezoek gedurende de extra behandelbezoeken). Proefpersonen dienen nuchter naar het eerste bezoek te komen. Een urinezwangerschapstest zal worden uitgevoerd bij alle bezoeken voor alle vrouwelijke proefpersonen. Er zal de proefpersonen verder worden gevraagd een dagelijks elektronisch dagboek in te vullen. Gedurende het onderzoek en tot ten minste 30 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel dienen proefpersonen effectieve anticonceptie te gebruiken. Het onderzoek duurt tot eind 2020, of tot goedkeuring is verkregen om het middel in Nederland op de markt te brengen, of tot de sponsor het ontwikkelingsprogramma stopzet.

De meest gebruikelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel bij patiënten met CU en MS zijn verhoogde leverenzymen of afwijkende leverfunctietests; pijn in de rug, armen, benen, gewrichten of hoofdpijn; zwelling van de handen of voeten; lage bloeddruk; infecties in de urinewegen of luchtwegen; aandoening aan de retina; verergering van colitis ulcerosa, uitslag; koorts; en anemie. Aangezien RPC1063 op een vergelijkbare manier werkt als het goedgekeurde middel fingolimod, kunnen de risico's verbonden aan fingolimod bijkomende potentiële risico's zijn voor proefpersonen die het onderzoeksmiddel krijgen. Zoals bij alle nieuwe geneesmiddelen kunnen er ook bijwerkingen en ongemakken zijn die nog niet bekend zijn.

Naar verwachting zullen patiënten baat hebben bij de behandeling. Positieve fase-2-resultaten ten aanzien van remission rate gedurende de inductieperiode van protocol RPC01-202 suggereren dat RPC1063 mogelijk een klinisch betekenisvolle toevoeging vormt voor de behandeling van matige tot ernstige CU.

Contactpersonen

Publiek

Celgene International II Sàrl

Route de Perreux 1 ---

Boudry 2017
CH

Wetenschappelijk

Celgene International II Sàrl

Route de Perreux 1 ---
Boudry 2017
CH

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. Eerder hebben deelgenomen aan een onderzoek naar RPC1063 (RPC01-3101 of minstens 1 jaar van de open-label periode voor RPC01-202 hebben afgemaakt) voor CU en voldoen aan de criteria voor deelname aan de open-label verlenging zoals aangegeven in het eerdere onderzoek. , 2. Vrouwelijke patiënten die vruchtbaar zijn (FCBP)*: Moeten akkoord gaan met het gebruiken van effectieve anticonceptiemiddelen** tijdens het onderzoek tot na de 90-dagen veiligheid follow-up visite. Effectieve anticonceptiemiddelen hebben (alleen of in combinatie) een faal-ratio in de Pearl index van minder dan 1% per jaar indien consistent en correct gebruikt. Goedgekeurde anticonceptiemethoden voor dit onderzoek zijn:
 - Gecombineerde hormonale (oestrogeen en progestageen bevattende) anticonceptie. Dit mag oraal, intravaginaal of transdermaal zijn.
 - Enkel progestageen bevattende anticonceptie geassocieerd met de remming van de ovulatie. Dit kan oraal, injecteerbaar of implanteerbaar zijn.
 - Gebruik van een spiraaltje.
 - Gebruik van een spiraaltje die hormonen uitscheid.

-Bilaterale afsluiting van de eileider.

-Gesteriliseerde partner.

-Volledige sexuele onthouding.

*Voor de doeleinden van dit onderzoek wordt aangenomen dat een vrouwelijke patiënt kinderen kan krijgen als zij haar eerste menstruatie heeft gehad en 1) geen hysterectomie (de chirurgische verwijdering van de baarmoeder) of bilaterale ovariëctomie (de chirurgische verwijdering van beide eierstokken) heeft ondergaan of 2) gedurende ten minste 24 opeenvolgende maanden niet postmenopauzaal is geweest (dat wil zeggen, heeft op enig moment tijdens de afgelopen aaneengesloten 24 maanden gemenstrueerd).

**Contraceptie Onderwijs: Begeleiding over zwangerschapsvoorzorgsmaatregelen en de potentiële risico's van blootstelling van foetussen moeten worden uitgevoerd voor FCBP.

De onderzoeker zal alle FCBP's informeren over de verschillende opties van anticonceptiemethoden of onthouding, naar gelang van het geval, bij de screening en Baseline Visits. De patiënt zal elke keer dat zij wordt heropgevoed, worden heropgevoed.

anticonceptiemiddelmaatregelen/methoden of vermogen om zwanger te worden veranderingen. De door de vrouwelijke patiënt gekozen vorm van anticonceptie moet de volgende zijn effectief tegen de tijd dat de vrouwelijke patiënt is gerandomiseerd in de studie (voor bijvoorbeeld, hormonale anticonceptie moet ten minste 28 dagen worden gestart voor de basislijn).

Alle patiënten: Gedeeltelijke onthouding (kalender, symptomatisch, post-ovulatie methoden), terugtrekken (coitus interruptus), enkel spermiciden en lactationele amenorroe zijn geen acceptabele anticonceptie methoden.

3. Dient een schriftelijke toestemming/instemming voor deelname aan het onderzoek te geven en in staat te zijn om het schema met protocolbeoordelingen na te leven. Dit dient voor studie-gerelateerde handelingen worden gestart te zijn afgegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingen gerelateerd aan geneesmiddelen: 1. Heeft een van de volgende therapieën ontvangen sinds de eerste dosis van het geneesmiddel voor onderzoek in de RPC1063 studie:

- behandeling met een biologisch middel
- behandeling met een experimenteel middel anders dan RPC1063
- behandeling met D-penicillamine, leflunomide, thalidomide, natalizumab of fingolimod, etrasimod, or tofacitinib
- behandeling met lymfocyten afbrekende therapieën (e.g., Campath, anti-CD4, cladribine, rituximab, ocrelizumab, cyclophosphamide, alemtuzumab, daclizumab)
- behandeling met een levend vaccin of levend verzwakt vaccin binnen 4 weken voor bezoek 1 van deze studie, 2. Op dit moment worden behandeld met of

vereiste start van een van de volgende behandelingen:

- behandeling met corticosteroïden in een dosis die hoger is dan het prednison-equivalent van 40 mg
- behandeling met immuunonderdrukkende middelen (e.g., azathioprine, 6-MP, or methotrexate)
- chronisch gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (Opmerking : incidenteel gebruik van NSAIDs en acetaminophen [bijvoorbeeld hoofdpijn , artritis , spierpijn of menstruele krampen] en aspirine tot 325 mg / dag is toegestaan)
- behandeling met klasse Ia of klasse III anti-aritmische medicijnen of behandeling met twee of meer middelen in combinatie waarvan bekend is dat deze het PR-interval verlengen.

3. Worden behandeld met een van de volgende medicatie of interventies binnen het geldende tijdsframe:

Op Dag 1

- CYP2C8 remmers (zoals gemfibrozil of clopidogrel) of inducer (zoals rifampicine)

Twee weken voorafgaand aan Dag 1

- Monoamine oxidase remmers (zoals selegiline, phenelzine)

4. Worden behandeld met borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) remmers (zoals cyclosporine, eltrombopag) , Uitsluitingen gerelateerd aan algemene gezondheid:, 5. zwangerschap, borstvoeding of positieve serumtest op bèta humaan choriongonadotrofine (hCG)

6. klinisch relevante leverziekte, neurologische, pulmonale, oftalmologische, endocriene, psychiatrische of andere majeure systemische ziekte, die implementatie van het protocol of interpretatie van het onderzoek moeilijk maakt, of die een risico voor de patiënt zou opleveren bij deelname aan het onderzoek of die er in het eerdere RPC1063-onderzoek voor heeft gezorgd dat de patiënt zijn/haar deelname moest stopzetten

7. klinisch relevante cardiovasculaire aandoeningen, inclusief voorgeschiedenis of aanwezigheid van recent myocardinfarct, onstabiele angina, beroerte, TIA (Transient Ischemic Attack - voorbijgaande ischemische aanval), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname vereist is, hartfalen van klasse III/IV, Sick Sinus Syndroom of ernstige onbehandelde slaapapneu, Uitsluitingen gerelateerd aan laboratoriumresultaten:

8. aantasting van de leverfunctie of bevestigde verhoging van aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) van > 5 maal de bovenlimiet van normaal (ULN) of direct bilirubine * >3 maal ULN

9. FEV1 of FVC <50% van de voorspelde waarden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-11-2016
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ZEPOSIA®
Generieke naam:	ozanimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
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	EUCTR2015-001600-64-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02531126
CCMO	NL54683.029.15