

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, fase 2a-studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamische (PD) effecten van twee infusies van toenemende doses TPM502 te evalueren bij volwassenen met de diagnose coeliakie (CeD)

Gepubliceerd: 08-02-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Hoofddoel: Om de veiligheid en verdraagbaarheid van twee i.v. infusies van escalerende doses TPM502 bij CeD-patiënten. Secundaire doelstellingen: • Om PD-effecten te identificeren die consistent zijn met de inductie van antigeenspecifieke...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53376

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TPM502 bij volwassenen met de diagnose coeliakie (CeD)

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Coeliakie; glutenintolerantie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Topas Therapeutics GmbH

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coeliakie, Farmacodynamische effecten, TPM502

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie, ernst, causaliteit en uitkomsten van TEAE's (ernstig en niet-ernstig), inclusief overgevoeligheidsreacties, CRS, hepatotoxiciteit en andere bijwerkingen die wijzen op deze aandoeningen.

Secundaire uitkomstmaten

- Verhouding "Interleukine 2 (IL-2) na GC na TPM502-behandeling/IL-2 na GC bij screening" in vergelijking met de placebogroep
- Aangepast door de patiënt gerapporteerd resultaat voor coeliakie (CeD PRO®) en GloSS (Global Symptom Survey) 1 uur vóór en vervolgens elk uur tot 6 uur na GC/ TPM502 in vergelijking met placebo
- Maximale waargenomen plasmaconcentratie na dosering (C_{max}), gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijd nul tot het tijdstip van het laatste kwantificeerbare monster (AUC 0-last)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CeD is een auto-immuun chronische ontstekingsziekte van de dunne darm die wordt veroorzaakt door de inname van gluten bij personen met een genetische aanleg, en wordt gekenmerkt door een specifiek serologisch en histologisch profiel.

Gluten is de algemene term voor in alcohol oplosbare eiwitten die aanwezig zijn in verschillende granen, waaronder tarwe, rogge, gerst, spelt en kamut. De belangrijkste pathologische manifestaties van CeD in de darm zijn villusatrofie en cryptehyperplasie, evenals infiltratie van inflammatoire lymfocyten van het darmepitheel. Dit leidt tot diarree, buikpijn, malabsorptie en andere - vaak ernstige - klinische verschijnselen. Tot 30% van de patiënten heeft ondanks het volgen van een glutenvrij dieet (GFD) ernstige symptomen en/of aanhoudende ontstekingen.

CeD kan ook in verband worden gebracht met intestinaal lymfoom en verhoogde extra-intestinale auto-immuniteit, zoals diabetes type 1.

CeD is een van de meest voorkomende auto-immuunziekten, met een gerapporteerde prevalentie van 0,5-1% van de algemene bevolking, met uitzondering van gebieden met een lage frequentie van CeD-predisponerende genen en een lage glutenconsumptie (bijv. Sub-Sahara Afrika en Japan) . CeD-prevalentie neemt toe in westerse landen.

Ondanks de grote medische behoefte zijn er momenteel geen effectieve niet-dieettherapieën beschikbaar voor patiënten, en de enige behandelingsoptie is levenslange strikte naleving van een GFD. Dit brengt niet alleen meerdere beperkingen met zich mee die van invloed zijn op de fysieke en mentale gezondheid en kwaliteit van leven van de patiënt, maar slaagt er ook vaak niet in om ontstekingsaanvallen volledig te voorkomen, omdat niet-aangegeven of 'verborgen' gluten in voedingsproducten vaak onvrijwillig worden geconsumeerd.

De door gluten veroorzaakte ontstekingsreacties zijn afhankelijk van door CD4+ T-cellen geïnduceerde immuniteit tegen bepaalde van gluten afgeleide peptiden. Deze peptiden worden sterk antigeen gemaakt door weefseltransglutaminase-gemedieerde deamidering van bepaalde glutamineresiduen. De resulterende geladen glutamaten binden met hoge affiniteit in peptidebindingsholtes van de human major histocompatibility complex (MHC) klasse II-moleculen HLA-DQ2 en DQ8.

De oorzakelijke genetische link tussen CeD en HLA-DQ2 en HLA-DQ8, samen met inzicht in ziekte-geassocieerde immuunresponsen tegen HLA-DQ2 en DQ8-beperkte antigene glutenpeptiden, maakt CeD een geschikte setting om nieuwe antigene peptide-specifieke immunotherapieën te onderzoeken gericht op bij het herstellen van de immunologische tolerantie. Topas-deeltjesmix (TPM) 502, het onderzoeksgeneesmiddel dat in deze studie wordt getest, vertegenwoordigt een gerichte (het richt zich op specifieke epitopen) en een gepersonaliseerde (het is gericht op specifieke individuen binnen de zieke populatie) benadering van de ziekte. CeD is in feite een van de weinige auto-immuunziekten waarvan de belangrijkste genetische elementen, het betrokken auto-antigeen (weefseltransglutaminase) en de omgevingstrigger (gluten) bekend en goed

gedefinieerd zijn.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van twee i.v. infusies van escalerende doses TPM502 bij CeD-patiënten.

Secundaire doelstellingen:

- Om PD-effecten te identificeren die consistent zijn met de inductie van antigeenspecifieke immuuntolerantie na toediening van TPM502
- Om de ernst van gastro-intestinale (GI) symptomen te beschrijven na toediening van TPM502 en een GC
- Om TPM502 PK te bepalen

Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

TPM502

Inschatting van belasting en risico

TPM502 is niet aan mensen toegediend, daarom zijn er nog geen klinische gegevens die wijzen op een voordeel voor CeD-patiënten.

Elk potentieel voordeel voor de patiënten in het onderzoek is theoretisch, gebaseerd op het veronderstelde werkingsmechanisme en op preklinische resultaten in relevante diermodellen, en kan beperkt zijn tot enkele onderzoeksgroepen of helemaal niet aanwezig zijn.

Belangrijk is dat de gegevens over veiligheid, verdraagbaarheid en PD die uit deze studie zijn verkregen, de basis zullen vormen voor elke verdere klinische ontwikkeling van TPM502 en daarom naar verwachting van fundamenteel belang zullen zijn voor de ontwikkeling van een nieuwe behandelingsbenadering voor CeD en andere auto-immuunziekten.

Gezien al het bovenstaande wordt aangenomen dat het potentiële langetermijnvoordeel van het verkrijgen van een veilige en effectieve behandeling voor patiënten met CeD opweegt tegen de mogelijke individuele risico's, en het voordeel/risico van het uitvoeren van het onderzoek is positief.

Dit voordeel/risico zal regelmatig worden gecontroleerd door de iDMC, om ervoor te zorgen dat het positief blijft en dat de patiënten in het onderzoek voldoende worden beschermd.

Contactpersonen

Publiek

Topas Therapeutics GmbH

Falkenried 88, Haus A
Hamburg 20251
DE

Wetenschappelijk

Topas Therapeutics GmbH

Falkenried 88, Haus A
Hamburg 20251
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Beschikbaarheid van een gedocumenteerde door biopsie bevestigde diagnose van CeD OF gedocumenteerd weefseltransglutaminase >10x bovengrens van normaal (ULN) en gedocumenteerd positief immunoglobuline A (IgA) anti-endomysiaal antilichaam (EMA) op het moment van CeD-diagnose (volgens lokaal richtlijnen) 2. Serum anti-weefsel transglutaminase 2 immunoglobuline A antilichamen binnen normaal bereik bij screening 3. Serum IL-2-niveaus (AUC1-6h) > 2x AUC1-6h op het lagere kwantificatieniveau (LLOQ) (d.w.z. 8x LLOQ) na de GC bij screening 4. Patie*nten moeten gedurende >= 6 maanden een glutenvrij dieet (GFD) hebben

gevolgd 5. Patie*nten moeten goed gecontroleerde CeD hebben, gedefinieerd als licht of zonder aanhoudende tekenen of symptomen die verband houden met actieve CeD, naar oordeel van de onderzoeker 6. Humaan leukocytenantigeen (HLA)-DQ2.5 positief (homozygoot en heterozygoot) maar HLA-DQ8 en HLA-DQ2.2 negatief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende of vermoede refractaire CeD (refractaire CeD type I of II)
2. Bekende ondraaglijke symptomen na eerdere GC's, volgens de beoordeling van de onderzoeker
3. Huidige behandeling met systemische immunosuppressiva (bijv. glucocorticoïden) of toegediend in de 12 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-03-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2022-001656-41-NL
CCMO	NL83574.056.23