

Fase 1b, multicenter, gerandomiseerd, geblindeerd, Placebo-gecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid van Guselkumab bij proefpersonen met familiale adenomateuze polyposis te evalueren.

Gepubliceerd: 16-07-2019 Laatst bijgewerkt: 25-03-2025

HOOFFDDOEL: Het effect van de behandeling met guselkumab onderzoeken bij personen met Familiale Adenomateuze Polyposis (FAP) door de last van de poliepen van het rectum / de pouch (de som van de poliepdiameters) te onderzoeken.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55226

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CNT01959COR1001

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Familiale Adenomateuze Polyposis, FAP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Familial Adenomateuze Polyposis, FAP, Guselkumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het percentage veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde van de last van de poliepen van het rectum / de pouch in week 24. Merk op dat er een placebo-arm beschikbaar zal zijn om te vergelijken.

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage verandering in het aantal colorectale poliepen
- Percentage verandering in aantal J-pouch poliepen
- Procentuele verandering in J-pouch poliepbelasting
- Percentage verandering in aantal poliepen in het duodenum
- Percentage verandering in de poliepbelasting in het duodenum
- Verandering in InSiGHT-fase
- Verandering in de Spigelman-fase
- dalconcentratie van guselkumab.
- De incidentie en titers van antilichamen tegen guselkumab
- Veiligheidsprofiel van guselkumab (veiligheidsparameters zijn o.a., maar zijn niet beperkt tot, de frequentie en ernst van bijwerkingen [AE's], vitale functies, klinische laboratoriumwaarden).
- Veranderingen in niveaus van IL-23-effectoreiwitten ten opzichte van baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TREMFYA (guselkumab) is een volledig humaan immunoglobuline G1 lambda monoklonaal antilichaam dat aan de p19-subeenheid van humaan interleukine (IL)-23 bindt met een hoge specificiteit en affiniteit. De binding van guselkumab aan IL-23 blokkeert de binding van extracellulair IL-23 aan de celoppervlak-IL-23-receptor (IL-23R), dit remt de IL-23-specifieke intracellulaire signalering en daaropvolgende celactivering en cytokineproductie. Op deze manier remt guselkumab de biologische activiteit van IL-23 in alle in vitro assays die zijn onderzocht.

Guselkumab is momenteel goedgekeurd in de Verenigde Staten, de Europese Unie en andere landen over de hele wereld voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis. Daarnaast wordt guselkumab geëvalueerd in verschillende andere immuun-gemedieerde ziekten waaronder gegeneraliseerde pustulaire psoriasis, erythrodermische psoriasis, palmoplantaire pustulosis, hidradenitis suppurativa, psoriatische artritis (PsA) en de ziekte van Crohn.

Familiale adenomateuze polyposis (FAP) is het meest voorkomende polyposesyndroom. Het is een autosomaal dominante erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een vroege ontwikkeling van honderden tot duizenden adenomateuze poliepen in de dikke darm. Indien onbehandeld, ontwikkelen bijna alle individuen met dit syndroom darmkanker (CRC) tegen het derde decennium van hun leven. Profylactische colectomie is de standaard zorg, maar individuen blijven een risico lopen op maligne transformatie van duodenale en eventuele rectale poliepen voor diegenen die rectaal sparende operaties hebben ondergaan. Personen die profylactische colectomie ondergaan, behouden in het algemeen rectaal weefsel in een poging om de anale functie te behouden. Dit wordt bereikt door ofwel een ileo-rectale anastomose (IRA), die ongeveer 10 cm rectum achterlaat, of een ileale anale pouch anastomose (IPAA), die slechts ongeveer 2 tot 4 cm rectum achterlaat.

Meerdere onderzoeken met zowel niet-selectieve als selectieve cyclo-oxygenaseremmers (zoals sulindac of celecoxib) hebben aangetoond dat ontstekingsremmende middelen de vorming kunnen voorkomen, en de groei van colorectale adenomateuze poliepen kunnen remmen. De toxiciteit van deze middelen heeft hun verdere ontwikkeling echter verhinderd. Daarom is er een grote on vervulde behoefte aan nieuwe behandelingsopties om de poliep last te verminderen, de noodzaak van colectomie en recidiverende rectale chirurgie te vertragen of te elimineren, en de ontwikkeling van adenocarcinomen bij personen met FAP te onderscheppen.

Poliepen van individuen met FAP vertonen inflammatoire kenmerken geassocieerd met de activatie van het IL-23 / IL-17 / JAK / STAT3-pad. Deze ontsteking zou

bijdragen aan verdere mutagenese, met als hoogtepunt de ontwikkeling van de tumor. In het bijzonder is IL-23 gekoppeld aan tumorgroei en progressie in CRC, en adenomen met hoogwaardige dysplasie vertoonden verhoogde niveaus van IL-17A en pSTAT3.

Tumoren van het Apcmin / + -muismodel van CRC vertoonden verhoogde niveaus van IL-23 en IL-17A. Apc-mutante muizen die deficiënt waren in IL-23 ontwikkelden minder tumoren en minder ontstekingen.

Guselkumab, een menselijk mAb gericht tegen de p19-subeenheid van IL-23, richt zich specifiek op IL-23 en remt de interactie ervan met de IL-23-receptor.

Steeds meer literatuur suggereert dat de IL-23 / IL-17-route bijdraagt tot de chronische ontsteking die ten grondslag ligt aan de pathofysiologie van vele immuungemedieerde ziekten, waaronder psoriasis, multiple sclerose, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, spondylitis ankylopoetica en psoriatische artritis. Pre-klinische modellen suggereren dat remming van IL-23-signalering zal resulteren in minder ontsteking en de ontwikkeling van tumoren zal verminderen.

Doel van het onderzoek

HOOFFDDOEL: Het effect van de behandeling met guselkumab onderzoeken bij personen met Familiale Adenomateuze Polyposis (FAP) door de last van de poliepen van het rectum / de pouch (de som van de poliepdiameters) te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1b, gerandomiseerd, geblindeerd, placebo-gecontroleerd, multicentrum, proof-of-concept onderzoek om de voorlopige klinische activiteit van guselkumab bij personen met FAP te onderzoeken. Het onderzoek is opgezet om te bepalen of guselkumab klinische activiteit heeft in het colorectum en de twaalfvingerige darm door het aantal poliepen in een periode van 24 weken te verminderen. Als een patiënt eenmaal in aanmerking komt voor het onderzoek, dan wordt deze patiënt gerandomiseerd in een van de drie behandelingsgroepen.

ONDERZOEKSGROEPEN EN DUUR

Alle patiënten zullen willekeurig worden ingedeeld in 1 van de 3 behandelingsgroepen in een verhouding van 1: 1: 1, zoals hieronder wordt beschreven.

- Groep 1: Guselkumab 100 mg subcutaan (SC); 6 doses, elke 4 weken toegediend (Q4W)
- Groep 2: Guselkumab 300 mg SC; 6 doses, toegediend Q4W
- Groep 3: Placebo SC; 6 doses, toegediend Q4W

Patiënten die in week 24 op guselkumab reageren, kunnen de behandeling voortzetten tot week 48. Alle deelnemers worden gedurende 12 weken na hun laatste dosis in de gaten gehouden. Een diagram van het onderzoeksontwerp is

weergegeven in Figuur 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

• Groep 1: Guselkumab 100 mg subcutaan (SC); 6 doses, elke 4 weken toegediend (Q4W) • Groep 2: Guselkumab 300 mg SC; 6 doses, toegediend Q4W • Groep 3: Placebo SC; 6 doses, toegediend Q4W

Inschatting van belasting en risico

Dit is de eerste studie met guselkumab bij patiënten met FAP. Guselkumab blokkeert selectief IL-23, een cytokine dat een sleutelrol speelt bij verschillende ontstekingsaandoeningen. Aangezien dit een proof-of-concept onderzoek is, is er geen vastgesteld voordeel voor de voorgestelde indicatie. Het huidige veiligheidsprofiel van guselkumab toont aan dat guselkumab goed werd verdragen. Baten-risico blijft dus acceptabel voor de voorgestelde studie bij patiënten met FAP. Gedetailleerde informatie over de bekende en verwachte voordelen en risico's van guselkumab wordt gegeven in het guselkumab IB.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4928DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4928DS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Elke potentiële patient moet aan alle volgende criteria voldoen om in het onderzoek te worden opgenomen:

1. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar oud.
2. Diagnose van fenotypisch FAP met ziektebelasting van het colorectum met ofwel:
 - a. Een genetische diagnose: APC-kiemlijnmutatie (met of zonder familiegeschiedenis) of verplicht drager
 - b. Klinische diagnose: FAP-fenotype met > 100 adenomen in de dikke darm en de patiënt heeft een familiegeschiedenis van FAP.
 - c. Klinische diagnose: FAP-fenotype voor status post-colectomie voor polyposis, subject heeft een familiegeschiedenis van FAP en 2 FAP-experts bevestigen de diagnose.
 - d. Verzwakte FAP-diagnose: APC-kiemlijnmutatie vereist.
3. Criterium aangepast per Amendment 3.
 - 3.1. Post-colectomie of een subtotale colectomie met ileocolonische anastomose, IRA, of IPAA.
4. Poliepen met een som van diameters ≥ 10 mm in de endeldarmbiopsieën van het rectum of de pouch.
5. Screening van laboratoriumtestresultaten binnen de volgende parameters (als 1 of meer van de laboratoriumparameters buiten de parameters is, is een enkele hertest van laboratoriumwaarden toegestaan gedurende de screeningsperiode van ongeveer 4 weken):
 - a. Witte bloedcellen (WBC's) $\geq 3,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 - b. Absoluut neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 - c. Hemoglobine $\geq 10,0$ g / dL
 - d. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$.
 - e. Totaal bilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN).
 - f. Aspartaat-aminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) ≤ 2 keer de ULN
 - g. Creatinineklaring (berekend als gemeten niet beschikbaar is) ≥ 60 ml / min / 1.73m^2

6. Een vrouw moet aan een van de volgende criteria voldoen:
 - a. premenarchisch;
 - b. postmenopauzaal (> 45 jaar oud met amenorroe gedurende ten minste 12 maanden of elke leeftijd met amenorroe gedurende ten minste 6 maanden en een serum-follikelstimulerend hormoon [FSH] -niveau > 40 IE / L);
 - c. permanent gesteriliseerd (bijvoorbeeld afsluiting van de eileiders, hysterectomie, bilaterale salpingectomie);
 - d. anders niet in staat tot zwangerschap;
 - e. een negatief resultaat van de zwangerschapstest hebben bij screening en baseline.
7. Vóór randomisatie moet een vrouwelijke proefpersoon die zwanger kan worden een zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen en ermee akkoord gaan om op een zeer effectieve methode te blijven tijdens het gebruik van de studiemedicatie en tot 12 weken na de laatste dosis
8. Criterium gewijzigd per amendement 4
 - 8.1 Een vrouw moet ermee instemmen geen borstvoeding te geven, geen eitjes (eicellen) te doneren, of in te vriezen voor toekomstig gebruik, met het oog op geassisteerde voortplanting tijdens het onderzoek en gedurende een periode van 12 weken na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
9. Criterium gewijzigd per amendement 4
 - 9.1 Een man moet ermee instemmen geen kind te verwekken, geen sperma te doneren of in te laten vriezen voor toekomstig gebruik, voor reproductiedoeleinden tijdens het onderzoek en gedurende een periode van 12 weken na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
10. Patienten zijn geschikt op basis van de volgende screeningcriteria voor tuberculose (TB):
 - a. Geen voorgeschiedenis van latente of actieve TB vóór screening.
 - b. Geen klachten of symptomen hebben die wijzen op actieve TB in de medische geschiedenis en / of lichamelijk onderzoek.
 - c. Geen recent contact gehad met iemand met actieve tuberculose.
 - d. Binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksinterventie, heeft de patient een negatief QuantiFERON®-TB-testresultaat.
 - e. Een thoraxfoto zonder bewijs van actuele, actieve TB of oude inactieve tbc, maken (zowel posterior-anterior als zijaanzichten, of, indien toepasselijk, per land-regelgeving), genomen ≤ 12 weken vóór de eerste toediening van de onderzoeksinterventie en gelezen door een gekwalificeerde radioloog,
11. de patient moet een informed consent-formulier ondertekenen.
12. de patient moet bereid en in staat zijn om zich te houden aan de verboden en beperkingen die in dit protocol zijn gespecificeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke potentiële patient die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt

uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

1. Voorafgaand gebruik van elke biologische therapie gericht tegen IL-12/23, IL-17 of IL-23 receptorantagonisten.
2. Criterium aangepast per Amendment 4: Gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, anders dan aspirine, die opgeteld 5 dagen per maand overschrijden, tenzij een uitwasperiode van 4 weken voorafgaand aan randomisatie is voltooid. Het gebruik van 100 mg aspirine per dag of 700 mg aspirine per week is toegestaan.
3. Behandeling met andere FAP-gerichte medicamenteuze behandeling, tenzij een uitwasperiode van 4 weken vóór randomisatie is voltooid.

Criterium veranderd per Amendment 3.

4.1 Hooggradige dysplasie of kanker tijdens screenings biopsie in het GI systeem (inclusief maag, duodenum, en colon/rectum/pouch).

5. Criterium gewijzigd per amendement 4.

5.2 Duodenale, colorectale of pouch poliep:

- > 2 cm tenzij uitgesneden bij de screeningevaluatie.
- 1 tot 2 cm met tekenen van ernstige dysplasie na biopsie, tenzij uitgesneden.

6. Tests die positief zijn voor hepatitis B-virus (HBV) -infectie of seropositief zijn voor antilichamen tegen hepatitis C-virus (HCV).

7. Heeft een geschiedenis van, of een voortdurende, chronische of recidiverende infectieziekte, waaronder, maar niet beperkt tot, chronische nierinfectie, chronische borstinfectie, terugkerende urineweginfectie of open, drainerende of geïnfecteerde huidwonden of zweren.

8. Heeft de huidige tekenen of symptomen van een klinisch significante infectie. Gevestigde niet-ernstige infecties hoeven niet als exclusionair te worden beschouwd naar goeddunken van de onderzoeker.

9. Heeft een voorgeschiedenis van een ernstige infectie, waaronder een infectie die ziekenhuisopname of IV-antibiotica vereist, gedurende 8 weken vóór aanvang van de behandeling.

10. Heeft bewijs van een herpes zoster-infectie binnen 8 weken vóór de screeningsvisite.

11. Heeft een voorgeschiedenis van latente of actieve granulomateuze infectie, waaronder histoplasmose of coccidioidomycose. Deelnemers met radiografisch bewijs van mogelijke eerdere histoplasmose of coccidioidomycose zullen worden uitgesloten.

12. heeft een röntgenfoto van de borst binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksinterventie die een afwijking vertoont die wijst op een maligniteit of een actieve infectie, waaronder tuberculose.

13. Heeft een niet-tuberculeuze mycobacteriële infectie of klinisch significante opportunistische infectie (bijv. Cytomegalovirus colitis, pneumocystose, invasieve aspergillose) gehad of heeft gehad.

14. Geschiedenis van humaan immunodeficiëntie virus (HIV) antilichaam positief of tests positief voor HIV.

15. Elke ernstige onderliggende medische of psychiatrische aandoening, dementie of veranderde mentale status of een probleem die het vermogen van de proefpersoon om de geplande behandeling op de onderzoekslocatie te ontvangen of te tolereren zou beïnvloeden, de geïnformeerde toestemming te begrijpen, of dat

naar de mening van de onderzoeker zou doen, is een contra-indicatie voor de deelname van de patient aan het onderzoek.

16. Voorgeschiedenis van ernstige, progressieve of ongecontroleerde renale, urogenitale, hepatische, hematologische, endocriene, cardiale, vasculaire, pulmonaire, reumatologische, neurologische, psychiatrische of metabole stoornissen, of tekenen en symptomen daarvan.

17. Criterium aangepast per Amendment 4: Ontvangen of naar verwachting ontvangt, van elk levend virus- of levend bacterie vaccinatie binnen 12 weken vóór de eerste toediening van de onderzoeksinterventie.

18. Heeft binnen 12 maanden voor screening een BCG-vaccinatie gehad
Criterium veranderd per Amendment 3:

19. heeft momenteel een maligniteit of heeft een voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan screening (met uitzondering van een niet-melanoma huidkanker die adequaat is behandeld zonder tekenen van herhaling gedurende ten minste 12 weken [gedefinieerd als minimaal 12 weken] vóór de eerste studie-interventietoediening of cervixcarcinoom in situ die is behandeld zonder bewijs van een recidief gedurende ten minste 12 weken vóór de eerste studie-interventietoediening of gelocaliseerde papillair thyroid carcinoma die die is behandeld zonder bewijs van een recidief gedurende ten minste 12 weken vóór de eerste studie-interventietoediening.

20. Heeft een bekende voorgeschiedenis van lymfoproliferatieve aandoeningen, waaronder monoklonale gammopathie van onbekende betekenis, lymfoom, of tekenen en symptomen die wijzen op mogelijke lymfoproliferatieve aandoeningen, zoals lymfadenopathie, hepatomegalie of splenomegalie, of monoklonale gammopathie van onbepaalde betekenis.

21. Heeft een getransplanteerd orgaan (met uitzondering van een hoornvliestransplantatie 12 weken vóór de screening).

22. Bekende overgevoeligheid, allergieën of intolerantie voor een van de bestanddelen in het onderzoeksgeneesmiddel (zie guselkumab IB).

23. Heeft binnen de voorgaande 6 maanden een experimenteel antilichaam of een biologische therapie ontvangen, of heeft binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (welke het langst is) een andere experimentele therapie of nieuw onderzoeksmiddel gekregen van een onderzoeksinterventie of is momenteel ingeschreven in, of is van plan deel te nemen aan een andere studie met behulp van een onderzoeksmiddel of -procedure tijdens deelname aan deze studie.

24. heeft een conditie waarvoor, naar de mening van de onderzoeker, deelname niet in het belang van de persoon zou zijn (bijvoorbeeld het welzijn in gevaar brengen) of die de door het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen voorkomen, beperken of in de war brengen.

25. Is een werknemer van de onderzoeker of onderzoekslocatie, met directe betrokkenheid bij de voorgestelde studie of andere studies onder leiding van die onderzoeker of onderzoekslocatie, evenals familieleden van de werknemers of de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-12-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TREMFYA
Generieke naam:	Guselkumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
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	EUCTR2019-001980-57-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03649971
CCMO	NL70514.018.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-03-2022

Datum resultaten gemeld: 19-09-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

08-04-2023

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File