

Een fase 2b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd dosisbereikonderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van GS 6624, een monoklonale antistof tegen Lysyl Oxidase Like 2 (LOXL2), bij proefpersonen met primaire scleroserende cholangitis (PSC)

Gepubliceerd: 04-10-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is: • Evalueren of simtuzumab (officieel GS-6624 genoemd) doeltreffend is voor de preventie van de progressie van leverfibrose bij proefpersonen met PSC. De secundaire doelen van dit onderzoek bestaan onder meer uit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40200

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-321-0102

Aandoening

- Galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Galwegontsteking, Liver Fibrosis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LOXL2, Monoklonaal antilichaam, Primaire scleroserende cholangitis (PSC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van dit onderzoek is nagaan of simtuzumab doeltreffend is voor het voorkomen van de progressie van leverfibrose bij proefpersonen met PSC.

Daarnaast is het secundaire doel om meerdere hulpmiddelen die gebruikt worden voor het beoordelen van de werkzaamheid bij deze populatie, te vergelijken. Om deze doelen te verwezenlijken worden meerdere werkzaamheidseindpunten beoordeeld. Voor elke beoordeling wordt elke doseringsgroep van simtuzumab vergeleken met de placebogroep.

Het primaire eindpunt bestaat uit de verandering ten opzichte van baseline in morfometrisch kwantitatief collageen bij een leverbiopt in week 96.

Secundaire uitkomstmaten

De verkennende eindpunten omvatten:

- Verandering ten opzichte van baseline in morfometrisch kwantitatief collageen bij een leverbiopt in week 48;

- Preventie van de progressie van PSC, zoals beoordeeld aan de hand van een verandering ten opzichte van baseline in de *Mayo Risk Score*;
- Preventie van de progressie van leverziekte zoals beoordeeld aan de hand van een verandering ten opzichte van baseline in de MELD-score;
- Beoordeling van het percentage bijwerkingen dat betrekking heeft op de progressie van PSC in elke behandelingsarm, waaronder spataderbloeding, ascites, encefalopathie, opstijgende cholangitis, cholangiocarcinoom, hepatocellulair carcinoom, transplantatie en overlijden.
- Verbetering in de leverbiochemie zoals beoordeeld aan de hand van een verandering ten opzichte van baseline in serumniveaus van alkalische fosfatase;
- Verandering ten opzichte van baseline in het fibrorestadium volgens Ishak bij een leverbiopt;
- Vermindering in de hoeveelheid geactiveerde hepatische sterzellen zoals beoordeeld aan de hand van de verandering ten opzichte van baseline in α -gladde spier-actine bij een leverbiopt;
- Verandering ten opzichte van baseline van de VAS-beoordeling van de hevigheid van pruritus;
- Preventie van de ontwikkeling van nieuwe vernauwingen of erger wordende vernauwingen, zoals beoordeeld aan de hand van MRCP aan het einde van de behandeling vergeleken met baseline;
- Vermindering in de ziekteactiviteit van fibrose zoals beoordeeld aan de hand van een verandering ten opzichte van baseline in serum-LOXL2-niveaus;
- Verandering ten opzichte van baseline in niet-invasieve markers voor fibrose met inbegrip van de ELF* testscore en scores van de FibroTest/FibroSURE-tests.

- Vermindering in leverfibrose, zoals beoordeeld aan de hand van een verandering ten opzichte van de baseline-MRE in het MRE-deelonderzoek;
- Vermindering in leverfibrose, zoals beoordeeld aan de hand van een verandering ten opzichte van baseline in de impedantie- ultrasonografie in het impedantie-ultrasonografiedeelonderzoek.
- Uit te voeren subgroepanalyse: De invloed van de IgG4-status op het resultaat. IgG4-positieve proefpersonen zullen worden vergeleken met IgG4-negatieve proefpersonen voor alle eindpunten.

Veiligheid: Alle bijwerkingen en laboratoriumbevindingen worden tijdens het hele onderzoek verzameld en per behandelingsarm samengevat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PSC is een chronische ziekte van de galwegen met onbekende etiologie dat gekarakteriseerd wordt door fibroserende cholangitis leidend naar ontsteking van deze galwegen, cholestase en cirrose. Er is nog geen specifieke behandeling voor PSC. Deze patiënten hebben een zeer verhoogde kans op carcinoma ontwikkeling in de galwegen (10-15% van de PSC patiënten). De mortaliteit van PSC patiënten is 35% in 10 jaar.

De huidige behandeling bestaat voornamelijk uit symptoom behandeling zoals bijvoorbeeld het gebruik van antibiotica. Enige therapeutisch behandeling die bestaat is een lever transplantatie.

Lysyl oxidase like-2 (LOXL2) is een extracellulair matrix enzym, onderdeel van de lysyl oxidase eiwit familie. Deze enzymen spelen een rol in de cross-linking van eiwitten zoals collageen I en elastine. Dit kan resulteren in de remodulatie van de extracellulaire matrix. Gepubliceerde literatuur en studies uitgevoerd door Gilead indiceren dat LOXL2 een centrale rol speelt bij de ontwikkeling van pathologische stroma in fibrotische ziekten door het activeren en het rekruteren van fibroblasten naar de ziektebron.

Simtuzumab is een gehumaniseerde monoklonaal antilichaam (IgG4 isotype) gericht tegen humaan LOXL2 die de LOXL2 enzym activatie remt.

Er wordt gepostuleerd dat het gebruik van simtuzumab de voortgang van fibrose kan remmen en zelfs het proces van fibrose zou kunnen reverseren. Dit kan resulteren in de regressie of van de fibrose en de cirrose in de galwegen. Hierdoor zouden complicaties van PSC en eind-stadium leverziekte kunnen verminderd kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is:

- Evalueren of simtuzumab (officieel GS-6624 genoemd) doeltreffend is voor de preventie van de progressie van leverfibrose bij proefpersonen met PSC.

De secundaire doelen van dit onderzoek bestaan onder meer uit:

- Beoordelen van de veiligheid van simtuzumab bij proefpersonen met PSC;
- Beoordelen van de farmacokinetiek van simtuzumab bij proefpersonen met PSC;
- Beoordelen van de immunogeniciteit van simtuzumab bij deze populatie;
- Beoordelen of de baselineniveaus van LOXL2 in serum voorspellend zijn voor de reactie op behandeling met simtuzumab (actieve groepen) en/of de prognose aangeven voor de progressie van de ziekte (placebogroep);
- Vergelijken van verschillende hulpmiddelen voor het beoordelen van de werkzaamheid bij deze populatie;
- Bepalen of niet-invasieve maatstaven voor fibrose de regressie van fibrose en de omkering van cirrose bij deze populatie kunnen voorspellen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 2b-onderzoek naar dosisbereik dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van simtuzumab bij proefpersonen met PSC te beoordelen.

Bij dit onderzoek worden 225 proefpersonen met PSC willekeurig in een verhouding van 1:1:1 ingedeeld voor behandeling met wekelijkse onderhuidse injecties van simtuzumab volgens een van de volgende drie behandelingsarmen:

- Behandelingsarm A - 75 mg simtuzumab; n= 75
- Behandelingsarm B - 125 mg simtuzumab; n= 75
- Behandelingsarm C - placebo; n= 75

De randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van de aanwezigheid of afwezigheid van verhoogde serum-IgG4-niveaus (>140 mg/dl). De behandelingsfase van het onderzoek duurt 96 weken, met een tussentijdse analyse nadat de laatste gerandomiseerde proefpersoon het bezoek van week 48 heeft voltooid of uit het onderzoek werd teruggetrokken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Simtuzumab is een gehumaniseerd IgG4 -monoklonaal antilichaam tegen LOXL2. Het wordt eenmaal per week door middel van onderhuidse injectie toegediend. In dit onderzoek zullen er 3 verschillende geblindeerde behandelingsarmen zijn: • Behandelingsarm A: 75 mg simtuzumab; n = 75 • Behandelingsarm B: 125 mg simtuzumab; n = 75 • Behandelingsarm C: Placebo; n = 75 De proefpersonen krijgen wegwerpflacons met simtuzumab of bijpassende placebo's en er wordt hen geleerd hoe ze de medicatie kunnen optrekken voor zelftoediening. Proefpersonen in behandelingsarm A krijgen simtuzumab bij een concentratie van 75 mg/ml, proefpersonen in behandelingsarm B krijgen simtuzumab bij een concentratie van 125 mg/ml en proefpersonen in behandelingsarm C krijgen placebo. Alle proefpersonen injecteren eenmaal per week gedurende een totaal van 96 weken onderhuids 1 cc onderzoeksmedicatie.

Inschatting van belasting en risico

Simtuzumab is tot nu toe aan een kleine groep mensen gegeven, deze personen hadden gevorderde kanker en long fibrose. De meeste voorkomende bijwerkingen die tot nu toe bekend zijn: vermoeidheid, verhoogde bloeddruk, diarree, hoofdpijn, mondzweren, misselijkheid, verminderde eetlust, rillingen, roodheid op de plaats van injectie, gewrichtspijn en gewrichtsstijfheid. Buikpijn is eveneens gerapporteerd. Simtuzumab wordt goed verdragen, maar omdat deze studie medicatie nog maar aan een beperkt aantal patiënten is gegeven is het mogelijk dat er bijwerkingen ontstaan die nog niet eerder gezien zijn.

Risico's en bijwerkingen die gerelateerd zijn aan simtuzumab:

- Reactie op de plaats van injectie (waarschijnlijk)
- De meest voorkomend gerapporteerde bijwerkingen in de huidige studies zijn vermoeidheid en diarree (waarschijnlijk).
- Verminderde wondgenezing (verminderd waarschijnlijk)
- Bloeding (zeldzaam maar serieus)

Andere risico's:

- Ontwikkeling van anti-medicatie antilichamen
- Inflammatoire darmziekten: 70% van de PSC patiënten heeft colitis ulcerosa. Het effect van simtuzumab op het ziektebeloop van colitis ulcerosa is onbekend. Omdat simtuzumab collageen cross-linking beïnvloedt, en dit juist een belangrijke stap is in chronische ziekten zoals colitis ulcerosa, bestaat de mogelijkheid dat het de bestaande situatie verergert.

Bij inname van elk medicijn is er een risico op een allergische reactie.

Lever biopsie risico's:

- Pijn en discomfort
- Bloeding op de biopsie plek
- Mogelijke interne bloeding
- Infectie op de plek van biopsie of nabere organen
- Het aanprikken van andere organen
- Allergische reactie op het verdovingsmiddel
- 1 op de 10.000 personen overlijdt aan de gevolgen van een complicatie

resultierend van een lever biopsie

MRCP en MRE risico's:

- Geïmplanteerde medische onderdelen die metaal bevatten kunnen problemen geven gedurende de bepaling.

Bloedafname risico's:

- Pijn
- Blauwe plekken
- Licht in het hoofd gevoel
- Flauwvallen
- Infectie op plek van bloedafname

De studie bestaat uit een screening, behandelfase (96 weken) en een follow-up visite. De volgende procedures worden oa bij de patient uitgevoerd: bloedafnames, urineafname, lichaamsfuncties, lichamelijk onderzoek, lever biopsie en MRCP.

Patienten dienen zichzelf 1x per week een injectie toe te dienen met simtuzumab. Patienten krijgen hiervoor een training.

Zie voor een compleet overzicht van de procedures het * Schedule van events* in het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City 94404, CA
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City 94404, CA
US

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. Mannen of vrouwen van 18 - 70 jaar;
2. Bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven;
3. Chronische cholestatische leverziekte die al minstens 6 maanden duurt;
4. Leverbiopsie overeenkomend met PSC; Indien een leverbiopt binnen 3 maanden van de screeningsvisite is genomen, kan het weefsel van dat biopt gebruikt worden als screening biopt. Er moeten opnieuw schijven gesneden worden van het bestaande weefselblok en opgestuurd naar het centrale systeem voor onderzoek. Sommige patiënten met PSC hebben mogelijk een normaal lever biopt, de patiënt moet een abnormaal MRCP hebben.
5. MRCP overeenkomend met PSC; sommige patiënten met PSC hebben mogelijk een normaal MRCP, in het geval van een normaal MRCP moet de patiënt een abnormaal lever biopt hebben.
6. Uitsluiting van andere oorzaken van leverziekte waaronder virale hepatitis, alcoholische leverziekte, primaire galcirrose en secundaire scleroserende cholangitis;
7. Moet bereid en in staat zijn om alle onderzoeksvereisten na te leven;
8. Moet ASAT en ALAT hebben van $\leq 10 \times$ cIULN;
9. Moet serumcreatinine hebben van $< 2,0$ mg/dl ($176,8 \mu\text{mol/l}$);
10. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op serum doen vóór de start van de onderzoeksbehandeling. Een vrouwelijke proefpersoon die zwanger kan worden is een vrouw die geen hysterectomie (verwijdering van de baarmoeder) of bilaterale oöforectomie (verwijdering van beide eierstokken) heeft gehad, en geen medisch gedocumenteerd ovarieel falen (te vroeg in de overgang) heeft. Vrouwen van ≤ 50 jaar met amenorroe van welke duur ook worden beschouwd als vrouwen die zwanger kunnen worden;
11. Alle seksueel actieve vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden moeten ermee akkoord gaan om een zeer doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens heteroseksuele geslachtsgemeenschap, vanaf het screeningsbezoek, tijdens de gehele onderzoeksperiode en tot 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Als een vrouw hormonale middelen gebruikt als één van haar anticonceptiemethoden moet de

voornoemde hormonale methode gedurende ten minste 1 maand vóór de onderzoeksdosering zijn gebruikt. Vrouwen die hormonale methoden gebruiken moeten ook een barrièremethode gebruiken als andere vorm van anticonceptie;

12. Borstvoeding gevende vrouwen moeten ermee akkoord gaan om het geven van borstvoeding vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel te staken;

13. Mannelijke proefpersonen die geen vasectomie hebben ondergaan moeten barrièremiddelen gebruiken (condoom plus spermicide) tijdens heteroseksuele geslachtsgemeenschap, vanaf de screening tot de voltooiing van het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwanger zijn of borstvoeding geven;
2. Aanwijzingen voor leverdecompensatie in het heden of verleden, waaronder ascites, episoden van hepatische encefalopathie, spataderbloedingen of een verlengde PT/INR;
3. HCV-RNA-positief;
4. HBsAg-positief;
5. Positief anti-mitochondriaal antilichaam;
6. Alcoholconsumptie van meer dan 600 ml/week voor mannen of 400 ml/week voor vrouwen (25 ml alcohol is aanwezig in 1 glas bier [300 ml], 1 glas wijn [125 ml] en 1 drankje met een standaardalcoholgehalte van 40 % [25 ml]);
7. Gemiddeld actief UC gedefinieerd als of een gedeeltelijke Mayo score van >4, bloedingsscore van .1, of huidig gebruik van orale corticosteroïde therapie en/of elke remmer van TNF- α of 4 β 7 integrin antagonist.
8. Positieve urinetest voor amfetaminen, cocaïne of opiaten (d.w.z. heroïne, morfine) bij screening. Proefpersonen op een stabiele methadon- of buprenorfineonderhoudsbehandeling gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening kunnen in het onderzoek worden opgenomen. Proefpersonen met een positieve urinetest door op opioïden gebaseerde voorgeschreven medicatie komen in aanmerking indien het voorschrift en de diagnose gecontroleerd en goedgekeurd worden door de onderzoeker.
9. Klinisch belangrijke hartziekte;
10. Voorgeschiedenis van cholangiocarcinoom. Als een dominante vernauwing wordt gevonden, moet voorafgaand aan randomisatie cholangiocarcinoom worden uitgesloten door middel van *brush*-cytologie of biopsie;
11. Voorgeschiedenis van kanker, anders dan niet-melanomateuze huidkanker, binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening;
12. Opstijgende cholangitis binnen 60 dagen vóór de screening;
13. Aanwezigheid van een percutane drain of galwegstent;
14. Ingrijpende chirurgische procedure binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of de aanwezigheid van een open wond;
15. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksproduct of andere excipiënten van de formulering;
16. Voorgeschiedenis van bloedingsdiathese binnen 6 maanden vóór de screening;
17. Niet beschikbaar voor opvolgingsbeoordeling of zorgen om de naleving door de

proefpersoon van de protocolprocedures;

18. Deelname aan een klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of -hulpmiddel binnen 30 dagen vóór de screening;

19. Elke andere aandoening die volgens de onderzoeker de proefpersoon minder geschikt maakt voor deelname aan het onderzoek. Voorbeelden van dergelijke aandoeningen zijn systemische lupus erythematosus, chronische obstructieve longziekte en chronische pancreatitis, maar zijn daar niet toe beperkt.

20. Alleen voor Frankrijk: Patiënten die profiteren van een juridische beschermingsmaatregel

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:	03-03-2014
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simtuzumab
Generieke naam:	Simtuzumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2012-002473-61-NL
CCMO	NL46201.078.13