

Een fase II, open-label, multicenter onderzoek naar de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van MT-1303 bij deelnemers met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die onderzoek MT-1303-E13 hebben voltooid

Gepubliceerd: 03-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: • Het evalueren van de langetermijnveiligheid en -verdraagbaarheid van MT-1303 bij deelnemers met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn
Secundaire doelstellingen: • Het evalueren van de effecten op lange termijn van MT-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44363

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mitsubishi MT-1303-E14

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd (MTPE)

Overige ondersteuning: The pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase II, Langetermijn veiligheid, Matig/ Ernstige actieve patienten met de ziekte van Crohn, MT-1303

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Veiligheid, beoordeeld op:

- Bijwerkingen
- Vitale functies
- 12-afleidingen ECG
- Holter-ECG monitoring
- Routinematige veiligheidsevaluaties
- Lichamelijk onderzoek (inclusief huidonderzoek)
- Optische coherentietomografie (OCT)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Werkzaamheid

- Aantal deelnemers met een afname van 70 punten ten opzichte van de MT-1303-E13-baseline in CDAI-score (bijv. CDAI 70) bij bezoeken conform protocol
- Aantal deelnemers met een afname van 100 punten ten opzichte van de MT-1303-E13-baseline in CDAI-score (bijv. CDAI 100) bij bezoeken conform protocol

- Aantal deelnemers die klinische remissie bereikt (bijv. CDAI-score <150) bij

bezoeken conform protocol

- CDAI-score en -verandering ten opzichte van de MT-1303-E13-baseline in

CDAI-score bij bezoeken conform protocol

- Proportie van de deelnemers in corticosteroïdevrije remissie bij EOT

Farmacodynamiek

- Lymfocytentellingen en subgroepen lymfocyten, de veranderingen hierin ten

opzichte van de MT-1303-E13-baseline, en percentage MT-1303-E13-baseline bij

bezoeken conform protocol

- C-actief proteïne (CRP) en fecale calprotectinewaarde, de veranderingen

hierin ten opzichte van de MT-1303-E13-baseline bij bezoeken conform protocol

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sfingosine 1-fosfaat (S1P), een multifunctionele fosfolipide-mediator, ontstaat uit sfingosinekinase en bindt vijf typen G-proteïnegekoppelde S1P-receptoren (S1P1-, S1P2-, S1P3-, S1P4- en S1P5-receptoren). Het is bewezen dat S1P en de S1P-receptor een cruciale rol spelen in het verdwijnen van lymfocyten uit secundaire lymfoïde organen, omdat is waargenomen dat bij muizen lymfocyten zonder lymfocytisch S1P1 niet in staat waren om uit secundaire lymfoïde organen weg te gaan richting periferie.

Fingolimod (FTY720), de beste modulator in zijn klasse voor S1P-receptoren, is op grote schaal op de markt gebracht en heeft een goede werkzaamheid aangetoond bij patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). De actieve metaboliet, fingolimod-fosfaat, neemt S1P1-receptoren intensief op en werkt als functionele antagonist bij lymfocytische S1P1-receptoren. Op die manier remt fingolimod het vertrek van S1P1-afhankelijke lymfocyten uit secundaire lymfoïde organen naar de periferie, vermindert het de hoeveelheid circulerende lymfocyten (inclusief autoreactieve T-cellen) en vertoont immunomodulerende effecten. Over fingolimod is echter gemeld dat het een lichte verlaging van de hartslag van voorbijgaande aard veroorzaakt, die waarschijnlijk verband houdt

met de agonistische activiteit bij S1P1- en S1P3-receptoren op atriale myocyten. Volgens de samenvatting van de productkenmerken voor fingolimod is de tijd die nodig is voor het bereiken van de piekplasmaconcentratie (tmax) van fingolimod ongeveer 12-16 uur, en er is dus geen duidelijke correlatie tussen tmax en het tijdstip van bradycardie. De reden voor deze discrepantie is nog niet helemaal opgehelderd, maar vermoed wordt dat het te maken heeft met de verschillen in kinetiek tussen het bezetten en het opnemen van receptoren; de meest aannemelijke verklaring is dat het opnemen van S1P1/3-receptoren bij atriale myocyten zich sneller voltrekt (d.w.z. binnen 6 uur na de startdosis) dan bij lymfocyten. De opgenomen receptoren bij atriale myocyten worden niet langer blootgesteld aan fingolimod, en om die reden is het onwaarschijnlijk dat later dan 6 uur na de dosis bradycardie optreedt.

MT-1303 is ontdekt door MTPC en ontwikkeld als een selectieve S1P-receptor, in de hoop dat het minder bijwerkingen heeft dan fingolimod. MT-1303 wordt effectief omgezet in de actieve metabooliet (S)-MT-1303-P in vivo. Bij mensen vertoont (S)-MT-1303-P een grotere selectiviteit voor de S1P1-receptoren en het heeft geen duidelijke affiniteit voor humane S1P2/3-receptoren. De lange halfwaardetijd (bij mensen ongeveer 380-400 uur) van MT-1303 en MT-1303-P geeft aan dat beide langzaam accumuleren naar steady-state in een periode van ongeveer 10 weken [19] (accumulatieratio 16-29 voor MT-1303 en 7-10 voor MT-1303-P). Dit farmacokinetische profiel pleit in het voordeel van behandeling met MT-1303, omdat lage startdoses MT-1303 weinig effect zullen hebben op de hartslag en geleidelijke desensibilisatie kan worden verwacht gedurende de weken waarin accumulatie plaatsvindt, waardoor dosistitratie niet meer nodig is.

Orale toediening van MT-1303 remt de ontwikkeling van colitis, geïnduceerd door adoptieve overdracht van CD4+CD45RB-rijke T-cellen bij muizen met ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID), een diermodel van inflammatoire darmziekte (IBD) [19]. Bovendien is MT-1303 effectief bij diermodellen voor multiple sclerose, psoriasis en systemische lupus erythematosus (SLE). Deze resultaten duiden op een therapeutisch potentieel van MT-1303 voor IBD, RRMS, psoriasis en SLE, terwijl het effect op de hartslag kleiner wordt ingeschat dan dat van fingolimod.

Het werkingsmechanisme van MT-1303, de potentiële modulatie van fysiologische en pathologische routes en het veiligheidsprofiel zijn aanleiding voor nader onderzoek met MT-1303 bij inflammatoire en auto-immuunziekten bij mensen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het evalueren van de langetermijnveiligheid en -verdraagbaarheid van MT-1303 bij deelnemers met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de effecten op lange termijn van MT-1303 op klinische resultaten bij deelnemers met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn

- Het verkennen van de farmacodynamische effecten van MT-1303 bij deelnemers met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, multicenter, open-label verlengingsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van MT-1303, eenmaal daags oraal toegediend tot maximaal 36 weken aan deelnemers met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn, die de behandelingsperiode van 14 weken hebben afgerond in onderzoek MT-1303-E13.

De geschiktheid van de deelnemer wordt bevestigd bij bezoek 7 (week 14) in onderzoek MT-1303-E13 en geschikte deelnemers die willen deelnemen aan de open-label verlenging worden ingeschreven in onderzoek MT-1303-E14 bij bezoek 1 (week 0). Er is geen onderbreking in de behandeling tussen de afronding van MT-1303-E13 bij bezoek 7 (EOT) en de start van de behandeling in MT-1303-E14.

Alle deelnemers krijgen 0,4 mg MT-1303, ongeacht de behandeling die zij in MT-1303-E13 kregen (d.w.z. MT-1303 of placebo). Behalve op de eerste dag van de behandeling moet het onderzoeksmiddel elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen; de eerste dosis wordt toegediend op de afdeling in het ziekenhuis en wordt gevolgd door een periode van 24 uur Holter-ECG monitoring, waarvan minimaal de eerste 6 uur plaatsvinden in het ziekenhuis.

Routinematige veiligheidsbeoordelingen (12-afleidingen elektrocardiogram [ECG], vitale functies, klinische veiligheidslaboratoriumonderzoeken en lichamelijk onderzoek, inclusief huidonderzoek) en bijwerkingen worden tijdens de behandelingsperiode regelmatig gedocumenteerd. Daarnaast wordt CDAI (het scoresysteem voor de activiteit van de ziekte van Crohn) gebruikt voor het beoordelen van de klinische respons en klinische remissie na behandeling. Geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Crohn die tijdens het onderzoek worden toegestaan, zijn onder meer orale 5-ASA, orale corticosteroïden in beperkte dosering, antibiotica (bijv. metronidazol of ciprofloxacine) en niet-parenterale therapeutische voeding.

Na afronding van de open-label behandeling, gaan alle deelnemers een veiligheidsopvolgingsperiode in van 12 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelperiode: Geschikte patienten krijgen een 36 weekse behandelperiode met dagelijks een orale tablet van 0,4 mg MT1303

Inschatting van belasting en risico

Hoewel er op het moment van inschrijving in onderzoek MT-1303-E14 geen gedocumenteerde voordelen voor deelnemers voorhanden zijn, wordt verwacht dat bij deelnemers die worden behandeld met MT-1303 een selectieve vermindering van lymfocyten zal plaatsvinden, hetgeen kan worden aangemerkt als klinisch voordeel. Na afronding en rapportage van onderzoek MT-1303-E13 kan mogelijk

worden ingeschat welke specifieke voordelen de langetermijnbehandeling met MT-1303 geeft.

Onderzoek MT-1303-E14 is vergelijkbaar van opzet als onderzoek MT-1303-E13, dat zorgvuldig is ontworpen om bekende en potentiële risico's voor deelnemers zo veel mogelijk te beperken. De screeningsprocedure die verplicht is voor onderzoek MT-1303-E13, sluit alle deelnemers uit voor wie onderzoek MT-1303-E14 een onacceptabel risico vormt. Regelmatige veiligheidsmonitoring van alle patiënten die deelnemen aan MT-1303-E14 tijdens de behandeling en veiligheidsopvolging zorgt ervoor dat onvoorziene effecten van deelname aan het onderzoek direct worden waargenomen en op toereikende wijze worden beheerst. Het protocol voorziet op het niveau van de individuele deelnemer in goed gedefinieerde criteria voor intensieve cardiovasculaire veiligheidsbewaking, inclusief verlengde opvolging (sectie 4.5.1) en permanente stopzetting van het onderzoeksmiddel (sectie 4.5.3). Daarnaast blijft een onafhankelijke DSMB (Data and Safety Monitoring Board - commissie voor het monitoren van veiligheid en gegevens) een selectie van de gegevens van het onderzoek volgen, op regelmatige en vooraf gedefinieerde intervallen. De DSMB is bevoegd tot het doen van aanbevelingen voor het voortzetten, beëindigen of aanpassen van het onderzoek, indien van toepassing (sectie 11.3).

In het geval dat blijkt dat het voortzetten van de behandeling met MT-1303 klinisch of ethisch niet gerechtvaardigd is, wordt onderzoek MT-1303-E14 gestaakt.

Over het geheel genomen, op basis van niet-klinische en klinische onderzoeken naar MT-1303 en bovengenoemde strategieën voor risicobeperking, wordt het risico-batenprofiel beschouwd als acceptabel.

Contactpersonen

Publiek

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd (MTPE)

Dashwood House 69 Old Broad Street
London EC2M 1QS
GB

Wetenschappelijk

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd (MTPE)

Dashwood House 69 Old Broad Street
London EC2M 1QS
GB

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. De deelnemer heeft de behandelingsperiode van 14 weken in het dubbelblinde onderzoek MT-1303-E13 volgens protocol voltooid.;2. De deelnemer is in staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en om tijdens het onderzoek aan alle vereisten van het protocol van MT-1303-E14 te voldoen.;3. Vruchtbare deelnemers moeten gedurende het gehele onderzoek en tot 12 weken na beëindiging van het onderzoeksmiddel twee anticonceptiemethodes gebruiken. In ieder geval moet een van de anticonceptiemethodes een barrièremethode zijn. ;Raadpleeg het onderzoeksprotocol voor meer informatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Permanente beëindiging van het onderzoeksmiddel voorafgaand aan het bezoek bij einde behandeling (EOT = end of treatment) in MT-1303-E13.;2. Onlangs gediagnosticeerde diabetes mellitus tijdens het dubbelblinde onderzoek MT-1303-E13.;Raadpleeg het onderzoeksprotocol voor meer informatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-02-2016
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
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	EUCTR2014-002557-19-NL
CCMO	NL50865.018.14