

EEN OPEN-LABEL FASE 2A-ONDERZOEK IN TWEE STADIA MET ÉÉN GROEP IN MEERDERE CENTRA TER EVALUATIE VAN DE DOELTREFFENDHEID, VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID EN FARMACOKINETIEK VAN PF-06480605 BIJ PROEFPERSONEN MET MATIGE TOT ERNSTIGE COLITIS ULCEROSA

Gepubliceerd: 16-08-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstellingen* Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van PF-06480605 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.* Het evalueren van de doeltreffendheid van PF-06480605 bij de inductie van endoscopische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47159

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

9002/0442

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - EEN OPEN-LABEL FASE 2A-ONDERZOEK IN TWEE STADIA MET ÉÉN GROEP IN MEERDERE CENT ...
16-05-2025

prikkelbare darm, prikkelbare darm syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COLITIS ULCEROSA, Fase 2A, open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

* Veiligheid en verdraagbaarheid van PF-06480605: Tijdens de behandeling verschijnende bijwerkingen, gevallen van terugtrekking wegens bijwerkingen en ernstige bijwerkingen zullen gemeld worden.

* Verbetering van het endoscopieresultaat in week 14 (gedefinieerd als een Mayo-subscore voor endoscopie van 0 of 1, en zonder brosheid).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* Remissie in week 14 (gedefinieerd als een totale Mayo-score van *2 zonder individuele subscore van >1).

* Remissie volgens het endoscopieresultaat in week 14 (gedefinieerd als een Mayo-subscore voor endoscopie van 0).

* Plasmaconcentraties van PF-06480605.

* Incidentie van de ontwikkeling van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA*s) en neutraliserende antilichamen (NAb*s).

* Verandering in fecaal calprotectine ten opzichte van de uitgangswaarde.

* Verandering in hsCRP ten opzichte van de uitgangswaarde.

* Verandering in totaal sTL1A in serum ten opzichte van de uitgangswaarde.

Verkennde eindpunten

* Remissie in week 14 (gedefinieerd als een Mayo-subscore voor endoscopie van 0 of 1, zonder brosheid, met een subscore van 0 voor stoelgangfrequentie en een subscore van 0 voor rectale bloeding).

* Symptomatische remissie in week 14 (gedefinieerd als een totale Mayo-score van 2 punten of minder, zonder individuele subscore van meer dan 1 punt en een subscore van 0 voor zowel rectale bloeding als stoelgangfrequentie).

* Diepe remissie in week 14 (gedefinieerd als een totale Mayo-score van 2 punten of minder, zonder individuele subscore van meer dan 1 punt en een subscore van 0 voor zowel endoscopie als rectale bloeding).

- * Klinische respons in week 14 (gedefinieerd als een vermindering in de totale Mayo-score met minstens 3 punten en minstens 30% ten opzichte van de uitgangswaarde, met een vermindering in de subscore voor rectale bloeding van minstens 1 punt of een absolute subscore van 0 of 1).
- * Verandering in de gedeeltelijke Mayo-score ten opzichte van de uitgangswaarde.
- * Verandering in verkennende weefselbiomarkers ten opzichte van de uitgangswaarde (verkennde weefselbiomarkers omvatten, maar zijn mogelijk niet beperkt tot, transcriptoomprofiel [RNA], eiwitanalyse, microbiom, immunohistochemie [IHC] en histologie).
- * Verandering in verkennende bloedbiomarkers ten opzichte van de uitgangswaarde (verkennde bloedbiomarkers omvatten, maar zijn mogelijk niet beperkt tot, transcriptoomprofiel [RNA] en eiwitanalyse).
- * Verandering in verkennende ontlastingbiomarkers ten opzichte van de uitgangswaarde (microbiom).
- * Verandering in de UCEIS-score ten opzichte van de uitgangswaarde.
- * Histologische remissie in week 14 (gedefinieerd als een Geboes-score van $\geq 3,0$ of een score van ≥ 6 bij de Robarts Histopathology Index [RHI]).

* Affiniteit van antilichamen tegen het geneesmiddel.

* Breedte en omvang van T-celrespons.

* Breedte en omvang van B-celrespons.

* Samengevoegde of verkennende analyses, indien uitgevoerd, met gebruikmaking van de in een biobank opgeslagen verkennende biomarkermonsters uit onderzoeken met PF-06480605 of uit meerdere programma*s worden gedocumenteerd in een afzonderlijk protocol en/of plan voor statistische analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IBD is een chronische inflammatoire aandoening van het maagdarmkanaal waar vijf miljoen mensen wereldwijd aan lijden. IBD komt voor als één van twee belangrijke vormen: colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn (CD). Colitis ulcerosa wordt gekenmerkt door een voortdurende ontsteking die plaatsvindt in de dikke darm. CD wordt gekenmerkt door een onregelmatige ontsteking die het hele maagdarmkanaal treft, van de mond tot de anus, en door langdurige, verzwakkende gevolgen zoals fistels en darmvernauwingen.

De voorvalratio van colitis ulcerosa in Noord-Amerika is gemeld als maar liefst 19,2 per 100.000 personen per jaar en de prevalentie als maar liefst 248/100.000. Het komt vaker voor bij mensen van het blanke ras en treft vrouwen ongeveer 35% vaker dan mannen. Hoewel colitis ulcerosa op elke leeftijd kan optreden, is de piekleeftijd van de incidentie tussen de 15 en 25 jaar, met een tweede piek tussen de 55 en 65 jaar. Colitis ulcerosa is een levenslange aandoening, die een ernstig effect heeft op de kwaliteit van leven. De huidige behandeling bestaat voornamelijk uit 5-aminosalicylzuur (5-ASA), corticosteroïden, immunosuppressieve middelen (azathioprine/6-mercaptopurine) of biologische middelen (anti-TNF- of anti-integrineantilichamen). Ondanks de recente vorderingen is er echter een effectievere farmacologische behandeling nodig om remissie te induceren en te handhaven.

PF-06480605 is een volledig menselijk neutraliserend antilichaam tegen TL1A, een lid van de TNF-familie van cytokines. PF-06480605 bevat drie mutaties in het Fc-gebied die de effectorfunctie moeten verminderen. Het werkingsmechanisme ervan is het neutraliseren van de binding en daaropvolgende signalering van TL1A aan zijn functionele receptor DR3.

PF-06480605 is momenteel in ontwikkeling voor de behandeling van IBD.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van PF-06480605 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * Het evalueren van de doeltreffendheid van PF-06480605 bij de inductie van endoscopische verbetering (zoals beoordeeld aan de hand van de Mayo-subscore voor endoscopie) in week 14 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.

Secundaire doelstellingen

- * Het evalueren van de doeltreffendheid van PF-06480605 bij de inductie van remissie in week 14 (gedefinieerd als een totale Mayo-score van ≤ 2 zonder individuele subscore van >1) bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * Het evalueren van de doeltreffendheid van PF-06480605 bij de inductie van endoscopische remissie in week 14 (gedefinieerd als een Mayo-subscore voor endoscopie van 0) bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * Het beschrijven van de farmacokinetiek (PK) van PF-06480605 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * Het evalueren van de immunogeniciteit van PF-06480605 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * Het evalueren van de aan ziekte en signaleringsroute gerelateerde biomarkers (d.w.z. hsCRP en fecaal calprotectine) en totaal sTL1A in serum.

Verkennde doelstellingen

- * Het evalueren van de doeltreffendheid van PF-06480605 op basis van remissie, klinische respons en gedeeltelijke Mayo-score.
- * Het evalueren van farmacodynamische (PD) biomarkers die informatie zouden kunnen bieden over modulering van de TL1A-signaleringsroute en een precieze geneesmiddelstrategie mogelijk zouden kunnen maken.
- * Het evalueren van de correlatie tussen de Mayo-subscore voor endoscopie en de Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score (UCEIS)

- * Het evalueren van de doeltreffendheid van PF-06480605 bij de inductie van histologische remissie in week 14 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa.
- * Het onderzoeken van de relatie tussen peptidesequentie van het geneesmiddel, T celrespons en inductie van ADA*s.
- * Het verzamelen van (een) verkennend(e) biomarkermonster(s) voor opslag in een biobank.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2a-onderzoek in twee stadia met één groep bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa. De proefpersonen ontvangen om de 2 weken intraveneus (IV) 500 mg PF-06480605, in totaal 7 doses. Na het eind van het eerste stadium (12 evalueerbare proefpersonen met een colonoscopie in week 14) vindt er een tussentijdse analyse plaats voor een vroege beoordeling van de doeltreffendheid. De inschrijving in het tweede stadium wordt stopgezet als aan de futiliteitscriteria is voldaan, en eventuele nog doorgaande proefpersonen in het tweede stadium worden overgeplaatst naar de opvolgingsperiode. Anders zullen in het onderzoek in het tweede stadium nog meer proefpersonen ingeschreven blijven worden voor de eindbeoordeling van de doeltreffendheid. De duur van de deelname voor geschikte proefpersonen zal ongeveer 8 maanden zijn, bestaande uit een screeningsperiode van hooguit 6 weken, een 12 weken durende behandelingsperiode en een opvolgingsperiode die 14 weken na de laatste dosis van het onderzoeksproduct eindigt. Proefpersonen met bijwerkingen kunnen verzocht worden om terug te keren voor een bijkomende opvolging gedurende hooguit 3 maanden na het opvolgingsbezoek/bezoek aan einde van onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen ontvangen om de 2 weken intraveneus 500 mg PF-06480605, in totaal 7 doses.

Inschatting van belasting en risico

1. OPZET EN DOELSTELLINGEN VAN ONDERZOEK

Onderzoek B7541002 is een open-label fase 2A-onderzoek in twee stadia met één groep in meerdere centra ter evaluatie van de doeltreffendheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van PF-06480605 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa. In totaal worden er in dit onderzoek ongeveer 40 proefpersonen met colitis ulcerosa die aan de geschiktheidscriteria voldoen, ingeschreven. De doelstellingen van dit onderzoek zijn het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en doeltreffendheid (op basis van de Mayo-subscore voor endoscopie) van PF-06480605.

Alle geschikte proefpersonen ontvangen om de 2 weken intraveneus 500 mg PF-06480605, in totaal 7 doses. Aan het eind van het eerste stadium (12 evalueerbare proefpersonen met een endoscopie in week 14) vindt er een tussentijdse analyse plaats voor een vroege beoordeling van de doeltreffendheid. De inschrijving in het tweede stadium wordt stopgezet als aan de futiliteitscriteria is voldaan, en eventuele nog doorgaande proefpersonen in het tweede stadium worden overgeplaatst naar de opvolgingsperiode. Anders zullen voor het onderzoek in het tweede stadium nog meer proefpersonen ingeschreven blijven worden voor de eindbeoordeling van de doeltreffendheid. Er vindt een vroege farmacokinetische (PK) aflezing van de serumconcentraties van PF-06480605 plaats nadat minstens 6 proefpersonen het bezoek in week 4 hebben afgelegd, om te bevestigen dat de voorspelde blootstellingen aan PF-06480605 door patiënten met colitis ulcerosa overeenkomen met de verwachte waarden, op basis van de PK gegevens van gezonde proefpersonen. Het onderzoek zal een bijkomende onderzoekscomponent bevatten, waarin biologische monsters verzameld worden voor geanonimiseerde verkennende biomarker- en immunogeniciteitsanalyse.

Het huidige niet-klinische toxicologiepakket ondersteunt een behandelingsperiode van 12 weken. Om de behoefte aan een placebogroep af te zwakken, is verbetering van endoscopieresultaten, een objectiever eindpunt, waarbij de placebopercentages lager zijn dan de scores voor klinische ziekteactiviteit, gekozen als het primaire eindpunt. Alle endoscopieën worden afgelezen door een centrale lezer die geblindeerd zal zijn voor de onderzoeksbehandeling. Er is gekozen voor een inductieperiode (12 weken toediening, met het primaire eindpunt in week 14) die langer duurt dan de traditionele 8 weken, om de kans op het bereiken van verbetering van de endoscopieresultaten te verhogen.

De duur van de deelname voor geschikte proefpersonen zal ongeveer 8 maanden zijn, bestaande uit een screeningsperiode van hooguit 6 weken, een 12 weken durende behandelingsperiode en een opvolgingsperiode die 14 weken na de eerste [sic: laatste] dosis PF-06480605 eindigt.

2. MOGELIJKE VOORDELEN

Inflammatoire darmziekte (IBD) is een chronische inflammatoire aandoening van het maagdarmkanaal waar vijf miljoen mensen wereldwijd aan lijden. IBD komt voor als één van twee belangrijke vormen: colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn (CD). Colitis ulcerosa wordt gekenmerkt door een voortdurende ontsteking die plaatsvindt in de dikke darm. Er is medische behandeling beschikbaar voor colitis ulcerosa, maar chirurgische resectie van de hele dikke darm biedt een definitieve genezing.

Hoewel de exacte oorzaken van CD en colitis ulcerosa nog steeds onduidelijk zijn, is gebleken dat het remmen van pro-inflammatoire cytokines en adhesiemoleculen enig therapeutisch voordeel oplevert. De eerste biologische behandeling die voor colitis ulcerosa werd goedgekeurd, was infliximab, een

chimeer IgG1-antilichaam tegen TNF-^{*}.

In de ACT1- en ACT2-onderzoeken bleek dat behandeling met infliximab bij refractaire patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa in week 8 een placebogecorrigeerd percentage van klinische remissie van 29% opleverde. Tegen week 54 was dit percentage gedaald naar 18% (Rutgeerts et al, 2005). Patiënten die intolerant zijn voor, of uiteindelijk geen respons meer vertonen op, infliximab, kunnen overschakelen op andere anti-TNF-^{**}behandelingen, zoals adalimumab of golimumab. In de ULTRA 1- en ULTRA 2-onderzoeken bleek dat behandeling met adalimumab bij refractaire patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa tegen week 8 een placebogecorrigeerd percentage van klinische remissie van 10% opleverde (Reinisch et al, 2011). In week 52 werd dit percentage als 9% gerapporteerd (Sandborn et al, 2012). In de PURSUIT-onderzoeken bleek dat behandeling met golimumab bij patiënten met colitis ulcerosa met matige tot ernstige ziekteactiviteit in week 6 tot een placebogecorrigeerd percentage van klinische remissie van 12% leidde (Sandborn et al, 2014a). Ook in week 52 had golimumab een placebogecorrigeerd percentage van klinische remissie van 12% (Sandborn et al, 2014b). Het anti-^{*4*} 7-integrineantilichaam, vedolizumab, vertegenwoordigt een andere klasse geneesmiddelen die voor behandeling van colitis ulcerosa is goedgekeurd. In het GEMINI 1-onderzoek bleek dat behandeling met vedolizumab bij refractaire patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa in week 6 een placebogecorrigeerd percentage van klinische remissie van 11,5% opleverde. Echter, in week 54 was het placebogecorrigeerde percentage van klinische remissie maar liefst 29,1% (Feagan et al, 2013).

Het is duidelijk dat nieuwe behandelingen noodzakelijk blijven voor patiënten met colitis ulcerosa, aangezien de meeste patiënten met matige tot ernstige ziekte geen remissie bereiken of behouden. Chirurgische resectie van de dikke darm kan complicaties op lange termijn opleveren en mag alleen als laatste redmiddel voor patiënten met colitis ulcerosa gebruikt worden. Al met al blijven krachtigere behandelingen een on vervulde medische behoefte voor patiënten met colitis ulcerosa.

PF-06480605 is een volledig menselijk neutraliserend antilichaam tegen tumornecrosefactor-achtig ligand 1A (TL1A), een lid van de tumornecrosefactor (TNF)-familie van cytokines. PF-06480605 bevat drie mutaties in het Fc-gebied die de effectorfunctie moeten verminderen. Het werkingsmechanisme ervan is het neutraliseren van de binding en de daaropvolgende signalering van TL1A aan zijn functionele receptor Death Receptor 3 (DR3).

De TL1A/DR3-signaleringsroute is bij immuungemedieerde ziektes in verband gebracht met de regulering van pathogene Th1-, Th2-, Th9- en Th17-T-cellen en met de respons van NK- en NK-T-cellen. De TL1A-expressie op antigeenpresenterende cellen (monocyten, macrofagen, dendritische cellen) en de DR3-expressie op effectorcellen (ILC2-, T-cellen, NK- en NK-T-cellen) is in hoge mate afhankelijk van pro-inflammatoire omstandigheden. Bovendien blijkt uit gegevens van niet-klinische soorten en mensen dat TL1A een rol speelt bij

de pathofysiologie van IBD. Al met al presenteert PF-06480605 een orthogonaal werkingsmechanisme voor bestaande behandelingen voor IBD dat een belangrijke aanwinst voor het bestaande IBD-armamentarium zou kunnen betekenen.

Alle proefpersonen kunnen ook baat hebben bij het feit dat ze dankzij de onderzoekstesten en de beoordelingen van de arts meer over hun gezondheidstoestand te weten komen, en bij het feit dat hun ziekte van nabij gemonitord wordt.

3. MOGELIJKE RISICO'S

De door het protocol opgelegde monitoring en stopzettingcriteria zijn bestemd om veranderingen in laboratoriumresultaten die mogelijk verband houden met de behandeling met PF-06480605, te onderkennen en te volgen. De vastgestelde potentiële risico's van PF-06480605 zijn gebaseerd op het totaal van de niet-klinische en klinische gegevens uit het volledige ontwikkelingsprogramma voor PF-06480605, waarbij de klinische gegevens afkomstig zijn uit onderzoeken onder de populatie van gezonde vrijwilligers.

Er zijn geen belangrijke klinische bevindingen voortgekomen uit het voltooide voor het eerst bij mensen uitgevoerde (FIH) fase 1-onderzoek die de veiligheid van de proefpersonen zouden beïnvloeden. In totaal werden 92 proefpersonen - respectievelijk 60 en 32 proefpersonen met één oplopende dosis (SAD) en meerdere oplopende doses (MAD) - aan de onderzoeksbehandeling (PF-06490605 of placebo) toegewezen of hiermee behandeld in het voor het eerst bij mensen uitgevoerde onderzoek B7541001. Doses PF-06480605 van hooguit 800 mg, intraveneus toegediend in de periode van één oplopende dosis, tot 300 mg x 3 subcutaan toegediend, en 500 mg x 3 intraveneus toegediend met tussenpozen van 2 weken in de periode van de meerdere oplopende doses, waren over het algemeen veilig en werden goed verdragen door gezonde proefpersonen. Tijdens het FIH-onderzoek met PF-06480605 vonden er geen sterfgevallen, ernstige bijwerkingen en bijwerkingen ten gevolge van ADA's/NAB's plaats, en evenmin waren er proefpersonen voor wie de dosis verminderd of tijdelijk stopgezet werd wegens bijwerkingen.

Er vinden momenteel voorlopige onderzoeken naar de toxiciteit voor embryo's, foetussen en de ontwikkeling (pEFD) plaats. Op dit moment is het niet bekend of PF-06480605 schade aan de foetus kan toebrengen wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Het is ook niet bekend of PF-06480605 de vruchtbaarheid van de man of vrouw kan aantasten, en evenmin of PF-06480605 bij mensen in moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de experimentele aard van PF-06480605 mag dit product niet toegediend worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwen zullen van het B7541002-onderzoek worden uitgesloten tot de pEFD-toxiciteitsonderzoeken afgerond zijn en de gegevens inclusie van deze vrouwelijke populatie ondersteunen. De onderzoekers worden na voltooiing van de pEFD-toxiciteitsonderzoeken op de hoogte gebracht van de resultaten.

4. AANVULLENDE RELEVANTE INFORMATIE

Pfizer vindt dat de bekende voordelen en risico's van PF-06480605 op de juiste wijze beschreven staan in de huidige brochure van de onderzoeker voor PF-06480605 (d.d. maart 2016). De veiligheids- en doeltreffendheidsgegevens blijven in alle klinische onderzoeken nauwkeurig gecontroleerd worden, en eventuele nieuwe veiligheidsproblemen zullen zoals vereist meteen gerapporteerd worden.

5. CONCLUSIE

Derhalve acht Pfizer dat de resultaten van de niet-klinische toxiciteitsonderzoeken en de farmacologische onderzoeken met het oog op de veiligheid, samen met de klinische ervaring die tot op heden verkregen is met PF-06480605, het verdere onderzoek naar PF-06480605 voor de behandeling van matige tot ernstige colitis ulcerosa bij proefpersonen bij wie minstens één conventionele behandeling voor colitis ulcerosa gefaald heeft of die hier intolerant voor zijn, ondersteunen.

Inflammatoire darmziekte is een ernstige en potentieel levensbedreigende ziekte. De voordelen voor proefpersonen die aan dit onderzoek deelnemen, zullen bestaan uit potentiële controle van de ziekteactiviteit van hun colitis ulcerosa, wat zal blijken uit de verbetering van de tekenen en symptomen van hun ziekte, hetgeen weer een algehele verbetering van hun kwaliteit van leven inhoudt. De proefpersonen in het onderzoek kunnen ook baat hebben bij het feit dat ze meer over hun gezondheid te weten komen, zoals bevestigd door de onderzoekstesten en -beoordelingen.

Er bevindt zich een uitgebreidere bespreking van PF-06480605 in de brochure van de onderzoeker.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd street 235
New york 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd street 235
New york 10017
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)

De proefpersonen moeten voldoen aan de volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor inschrijving in het onderzoek:;1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier waarin wordt aangegeven dat de proefpersoon geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek.;2. Proefpersonen die bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.;3. Mannelijke en/of vrouwelijke proefpersonen die tussen de *18 en *75 jaar oud zijn op het moment van geïnformeerde toestemming.;4. Mannelijke proefpersonen die in staat zijn om kinderen te verwekken en vruchtbare vrouwelijke proefpersonen die zwanger zouden kunnen worden, moeten ermee akkoord gaan om twee zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het hele onderzoek en tot het bezoek in week 26 (of 98 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct).;Vruchtbare vrouwen zullen in aanmerking komen voor dit onderzoek, mits deze vrouwen twee zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens het hele onderzoek en tot het bezoek in week 26 (of 98 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct), zoals beschreven in rubriek 4.3. ;Niet-vruchtbare vrouwelijke proefpersonen (d.w.z. die voldoen aan minstens 1 van de volgende criteria) zijn vrouwen die:;* een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan;;* een medisch bevestigd ovarieel falen hebben; of;postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als: afwezigheid van regelmatige menstruatieperiodes gedurende minstens 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; en een follikelstimulerend hormoon- (FSH)-concentratie in serum hebben die de postmenopauzale status bevestigt.;5. Een diagnose van colitis ulcerosa gedurende *4 maanden. De brondocumentatie van de proefpersoon moet een biopsierapport bevatten dat de

12 - EEN OPEN-LABEL FASE 2A-ONDERZOEK IN TWEE STADIA MET EEN GROEP IN MEERDERE CENT ...

histologische diagnose bevestigt. Verder moet de brondocumentatie ook een rapport bevatten waarin de duur en mate van de ziekte wordt gedocumenteerd (bv. proctosigmoiditis, linkszijdige colitis en pancolitis) op basis van een eerdere endoscopie.;6. Proefpersonen met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (via colonoscopie bij de screening) op basis van een totale Mayo-score van *6, met een subscore van *1 voor rectale bloeding en een subscore van *2 voor endoscopie bij de Mayo-test.;7. Actieve ziekte voorbij het rectum (>15 cm actieve ziekte bij de colonoscopie bij de screening).;8. Moet een inadequate respons op, verlies van respons op of intolerantie voor minstens één conventionele behandeling voor colitis ulcerosa hebben:;* steroïden;;* immunosuppressiva (AZA [azathioprine], 6-MP of MTX [methotrexaat]);;* anti-TNF-remmers (bv. infliximab, adalimumab of golimumab);;* anti-integrineremmers (bv. vedolizumab).;Voor proefpersonen in Nederland: proefpersonen moeten voor minstens één biologische behandeling, bijvoorbeeld een anti-TNF-remmer, een inadequate respons, verlies van respons op intolerantie hebben.;Opmerking: de onderstaande informatie wordt ter ondersteuning verstrekt. Er moet rekening worden gehouden met de plaatselijke zorgstandaarden en met de beoordeling van de onderzoeker.;Inadequate respons op, verlies van respons op of intolerantie voor behandeling met corticosteroïden is gedefinieerd als één of meer van het volgende:;* Refractair voor steroïden: aanhoudende symptomen van actieve ziekte ondanks behandeling met minstens één 4 weken durend inductieregime dat een dosis van *30 mg prednison (oraal) per dag gedurende minstens 2 weken, of intraveneus (IV) gedurende minstens 1 week binnen de afgelopen 5 jaar bevatte;;* Steroïdafhankelijk: twee gefaalde pogingen om steroïden geleidelijk aan te verminderen tot onder een dosis die equivalent is aan 10 mg prednison (oraal) per dag;;* Intolerant voor steroïden: voorgeschiedenis van intolerantie voor corticosteroïden (inclusief, maar niet beperkt tot, syndroom van Cushing, osteopenie/osteoporose, hyperglykemie, slapeloosheid, infectie) binnen de afgelopen 5 jaar.;Inadequate respons op, verlies van respons op, of intolerantie voor eerdere behandeling met immunosuppressiva is gedefinieerd als één of meer van het volgende:;* Aanhoudende tekenen en symptomen van actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van minstens één 12 weken durend regime van oraal AZA (*2-2,5 mg/kg/dag) of 6-MP (*1-1,5 mg/kg/dag) en/of MTX (*25 mg/week) binnen de afgelopen 5 jaar;;* Voorgeschiedenis van intolerantie voor AZA, 6-MP of MTX (inclusief, maar niet beperkt tot, misselijkheid/braken, buikpijn, pancreatitis, afwijkende waarden van LFT [leverfunctietesten], lymfopenie, genetische mutatie van TPMT [thiopurinemethyltransferase], infectie) binnen de afgelopen 5 jaar.;Inadequate respons op, verlies van respons op, of intolerantie voor eerdere anti-TNF-remmers en anti-integrineremmers is gedefinieerd als één of meer van het volgende:;* Aanhoudende tekenen en symptomen van actieve ziekte ondanks minstens één 8 weken durend regime van infliximab (3 intraveneuze doses van *5 mg/kg) of adalimumab (subcutane doses van 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2, gevolgd door een dosis van *40 mg om de 2 weken) of golimumab (subcutane doses van 200 mg in week 0 en 100 mg in week 2, gevolgd door 50 mg of 100 mg om de 4 weken) of vedolizumab (intraveneuze doses van 300 mg in week 0, 2 en 6).;Opmerking: er is geen specifieke vereiste voor een proefpersoon met betrekking tot het uitwassen van een huidige behandeling en bij geen enkele patiënt mogen verboden medicaties actief worden stopgezet teneinde te voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria van het onderzoek.;9. Proefpersonen die momenteel de volgende behandeling voor colitis ulcerosa ontvangen, zijn geschikt mits ze stabiele doses ontvangen hebben zoals hieronder beschreven:;* Een stabiele dosis oraal 5-ASA of sulfasalazine gedurende minstens 4 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde. Als de behandeling met

oraal 5-ASA onlangs is stopgezet, moet deze gedurende minstens 2 weken vóór de screeningprocedures van de totale Mayo-score gestopt zijn.;

- * Orale corticosteroïden (prednisonequivalent hooguit 20 mg/dag; een stabiele dosis budesonide van hooguit 9 mg/dag) gedurende minstens 2 weken vóór de uitgangswaarde. Als de orale corticosteroïden onlangs zijn stopgezet, moet er minstens 2 weken vóór de screeningprocedures van de totale Mayo-score mee gestopt zijn. Vermindering van het gebruik van steroïden vanwege bijwerkingen is toegestaan.;
- * Een stabiele dosis 6-MP of AZA (*2,5 mg/kg) gedurende 8 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde. Vermindering vanwege bijwerkingen is toegestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen voor wie een van de volgende kenmerken/voorwaarden geldt, zullen niet in het onderzoek worden opgenomen:;

1. Proefpersonen met een diagnose van onbepaalde colitis, ischemische colitis, bestralingscolitis, diverticulaire ziekte in verband met colitis, microscopische colitis of CD. Proefpersonen met klinische bevindingen die wijzen op CD (bv. fistels, granulomen in biopt) worden ook uitgesloten.;
2. Proefpersonen die dringend geopereerd moeten worden of voor wie tijdens het onderzoek een electieve operatie gepland is.;
3. Proefpersonen met dysplasie of neoplasie van de dikke darm.;
4. Proefpersonen met toxisch megacolon.;
5. Proefpersonen met primaire scleroserende cholangitis.;
6. Proefpersonen met een bekende vernauwing van de dikke darm.;
7. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een stoma in de dikke of dunne darm.;
8. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van obstructie of resectie van de dikke of dunne darm.;
9. Abnormale bevindingen op de röntgenfoto van de borstkas die routinematig wordt gemaakt vóór aanvang van een nieuwe biologische behandeling, zoals aanwezigheid van tuberculose (tbc), algemene infecties, hartfalen of maligniteit. Het röntgenonderzoek van de borstkas kan plaatsvinden tot 12 weken vóór de screening. De documenten van de officiële aflezing moeten in de brondocumentatie geplaatst worden en beschikbaar zijn.;
10. Elke huidige evidentie van onbehandelde latente of actieve tbc-infectie, evidentie van eerdere of momenteel actieve tbc via een röntgenfoto van de borstkas; wonen bij of vaak in nauw contact komen met een persoon/personen met actieve tbc. Proefpersonen die een positieve Mantoux (PPD)- tuberculinehuidtest hebben of een positieve Interferon Gamma Release Assay (IGRA, moet getest worden in het plaatselijke lab van het centrum waar mogelijk) tijdens de screening of binnen 12 weken vóór de randomisatie. De volgende zijn acceptabele analyses: QuantiFERON*-TB Gold test (QFT-G), QuantiFERON*-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) en T-SPOT*-TB test tijdens de screening of binnen de 12 weken vóór de screening.;

- * Een positieve Mantoux-tuberculinehuidtest is gedefinieerd als *5 mm induratie (of zoals gedefinieerd volgens landspecifieke of plaatselijke normen) na 48-72 uur zonder rekening te houden met eerdere Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-vaccinatie. De documentatie van de dosis en het product die voor de Mantoux-tuberculinetest gebruikt worden, evenals de officiële aflezing van de test, moeten verkregen worden en beschikbaar zijn in de brondocumentatie van de proefpersoon.;
- * Een IGRA verdient de voorkeur bij proefpersonen met een eerdere BCG-vaccinatie (moet getest worden door het plaatselijk lab van een centrum waar mogelijk), maar kan bij elke willekeurige proefpersoon gebruikt worden. De

documentatie van het gebruikte IGRA-product en het testresultaat moeten zich in de brondocumentatie van de proefpersoon bevinden.)* Als de resultaten van de IGRA onbepaald zijn, kan de test herhaald worden, en als een negatief resultaat wordt verkregen, kan men overgaan op inschrijving. Een positieve test bij herhaling is uitsluitend.)* Proefpersonen met herhaalde onbepaalde IGRA-resultaten kunnen ingeschreven worden na overleg met een specialist in longziekten of infectieziekten die vaststelt dat er sprake is van een laag risico op infectie (d.w.z. het zou acceptabel zijn dat de proefpersoon een behandeling met immunosuppressiva (bv. anti-TNF) krijgt zonder verdere actie).)* Proefpersonen met afdoend behandelde latente tuberculose-infectie kunnen ingeschreven worden ongeacht hun Mantoux- of IGRA-resultaten.;11. Aanwezigheid van actieve enterische infecties (positieve ontlastingskweek en gevoeligheid). De aanwezigheid van Clostridium difficile of pseudomembraneuze colitis. Bekende actieve invasieve schimmelinfecties zoals histoplasmose of parasitaire infecties. Proefpersonen met klinisch significante onderliggende ziekte die de proefpersonen vatbaar kan maken voor infecties. Een voorgeschiedenis van ernstige infectie (waarvoor een parenteraal antibioticum en/of ziekenhuisopname nodig is) binnen de 4 weken vóór dag 1. Pyoderma gangrenosum is toegestaan.;12. Bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) op basis van een gedocumenteerde voorgeschiedenis met een positieve serologische test, of een positieve serologische hiv-test bij de screening, uitgevoerd in het plaatselijke lab van het centrum. (Opmerking: een gedocumenteerde negatieve hiv-test binnen 1 jaar vóór de screening is acceptabel en hoeft niet herhaald te worden).;13. Aanwezigheid van een getransplanteerd orgaan. Huidtransplantaten voor behandeling van pyoderma gangrenosum zijn toegestaan.;14. Een belangrijke gelijktijdige medische aandoening zoals beoordeeld door de onderzoeker op het moment van de screening of het bezoek voor bepaling van de uitgangswaarde, inclusief, maar niet beperkt tot, het volgende:

* Elke ernstige ziekte/aandoening of evidentie van een onstabiele klinische aandoening (bv. renaal, hepatisch, hematologisch, gastro-intestinaal, endocrien, pulmonaal, immunologisch [bv. het syndroom van Felty] of een plaatselijke actieve infectie/infectieziekte) die naar het oordeel van de onderzoeker een aanzienlijk hoger risico voor de proefpersoon zal opleveren als hij of zij aan het onderzoek deelneemt.)* Kanker of voorgeschiedenis van kanker of lymfoproliferatieve ziekte binnen de afgelopen 5 jaar (behalve gereseceerd cutaan basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom dat behandeld is en geen evidentie van herhaling vertoont).)* Acut coronair syndroom (bv. myocardinfarct, instabiele angina pectoris) en elke voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ziekte binnen de 24 weken vóór de screening.)* Proefpersonen met huidige QT-verlenging of een voorgeschiedenis hiervan zouden uitgesloten worden.)* Hartfalen klasse III of klasse IV.;15. Eerdere evidentie van leverletsel of toxiciteit door methotrexaat.;16. Afwijkende waarden in hematologische en/of bloedchemieprofielen tijdens de screening.)* Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), totaal hepatitis B-kernantilichaam (HBcAb; ook wel aangeduid als anti-HBc) en/of hepatitis C antilichaam (HCVAb) met bevestiging door hepatitis C-virus-ribonucleïnezuur (HCV-RNA).)* Alanine-aminotransferase (ALAT)- en aspartaataminotransferase (ASAT)-waarden van *1,5 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN).)* Totale bilirubinewaarde *1,5 keer de ULN.)* Hemoglobिनewaarde *80 g/l (8,0 g/dl).)* Aantal bloedplaatjes *100 x 10⁹/l (100.000 cellen/mm³) of *1000 x 10⁹/l (1.000.000 cellen/mm³).

* Aantal witte bloedcellen (WBC) *3,5 x 10⁹/l (3500 cellen/mm³).

* Absoluut aantal neutrofielen (ANC) <2000 cellen/mm³.

* Serumcreatininewaarde *177 *mol/l (2 mg/dl).)* Geglycosyleerde hemoglobine (HbA1C)

>10%.

Als er bij de screening laboratoriumtestresultaten zijn die de onderzoeker als voorbijgaand en inconsistent met de klinische toestand van de proefpersoon beschouwt, kunnen deze tijdens de screeningsperiode eenmaal herhaald worden ter bevestiging.;17. Proefpersonen die de volgende behandelingen ontvangen binnen de aangewezen tijdsperiode, of die naar verwachting een van deze behandelingen zullen ontvangen tijdens de onderzoeksperiode;.* >9 mg/dag oraal budesonide of >20 mg/dag prednison of een equivalente orale dosis van een systemisch corticosteroïd binnen de 2 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde.;* IV, IM (parenterale) of topische (rectale) behandeling met klysma*s/zetpillen met 5 ASA of corticosteroïden binnen de 2 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde.;* Biologische middelen, inclusief anti-TNF-remmers, zoals hieronder beschreven;.* Infliximab binnen de 8 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde.;* Adalimumab binnen de 8 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde.;* Golimumab binnen de 8 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde.;* Anti-integrineremmers (bv. vedolizumab) binnen de 12 weken vóór bepaling van de uitgangswaarde.;* Ander(e) onderzoeksprocedure(s) of -product(en), zoals immunosuppressiva die gebruikt worden bij transplantaties (bv. mycofenolaat-mofetil, ciclosporine, rapamycine of tacrolimus) of een levend (verzwakt) vaccin binnen de 30 dagen vóór bepaling van de uitgangswaarde.;18. Huidige ernstige psychiatrische ziekte of alcohol- of drugsmisbruik, of voorgeschiedenis hiervan binnen 2 jaar.;19. Proefpersonen die behoren tot het personeel van het onderzoekscentrum en die rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het onderzoek, en hun familieleden, leden van het onderzoekspersoneel die anderszins onder toezicht staan van de onderzoeker, of proefpersonen die werknemers zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het onderzoek.;20. Deelname aan andere onderzoeken met (een) onderzoeksgeneesmiddel(en) binnen de 30 dagen, of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksproduct (afhankelijk van wat langer duurt), vóór de bepaling van de uitgangswaarde en/of tijdens deelname aan het onderzoek.;21. Een andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkende laboratoriumwaarde die het risico van deelname aan het onderzoek of van toediening van het onderzoeksproduct kan verhogen, of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden en naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.;22. Zwangere vrouwelijke proefpersonen; vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven; mannelijke proefpersonen met partners die nu zwanger zijn; mannelijke proefpersonen die kinderen kunnen verwekken en vruchtbare vrouwelijke proefpersonen die niet bereid of niet in staat zijn om twee zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken zoals beschreven in dit protocol tijdens de hele duur van het onderzoek en tot het bezoek in week 26 (of 98 dagen na de laatste dosis onderzoeksproduct) of langer, al naar gelang de kenmerken van de halfwaardetijd van het middel.

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:	30-10-2017
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2017
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	EUCTR2016-001158-16-NL
CCMO	NL58308.018.16