

EEN DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, FASE 2-ONDERZOEK MET PARALLELE GROEPEN NAAR HET EFFECT VAN RO7049665 OP DE TIJD TOT RECIDIEF NA STEROÏDAFBOUW BIJ PATIËNTEN MET AUTO-IMMUUNHEPATITIS

Gepubliceerd: 22-02-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire doestellingen* Evalueren van het effect van RO7049665 op de tijd tot recidief na geforceerde CCS-afbouw als gemeten via de hazard ratio tussen 7,5 mg RO7049665 en placebo. Secundaire doestellingen* Beoordelen van veranderingen in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51170

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2-onderzoek naar het effect van RO7049665 bij patiënten met AIH

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

auto-immuunziekte, chronische ontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Covance

Overige ondersteuning: Hoffmann-La Roche Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Auto-immuun hepatitis, Dubbelblind, Fase 2, Paralele groepen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

*Tijd tot recidief vanaf het begin van de randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* ALAT, ASAT en IgG (voor beide *, absoluut en relatief [ULN]) in de loop van de tijd.

* Tijd tot recidief vanaf randomisatie.

* Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen.

* Veranderingen in vitale functies, lichamelijk onderzoek, ecg-parameters en laboratoriumparameters m.b.t. veiligheid.

* Ontwikkeling en neutraliserend potentieel van ADA's.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AIH kan zich presenteren als acute of chronische hepatitis of als gevestigde cirrose; in zeldzame gevallen presenteert AIH zich als fulminant leverfalen. Patiënten ervaren aspecifieke symptomen zoals vermoeidheid, ongemak in de bovenbuik, lichte pruritus, anorexie, myalgie, artralgie, huiduitslag (waaronder acne) en amenorroe. Onbehandelde AIH kan leiden tot levercirrose,

ontwikkeling van hepatocellulair carcinoom en uiteindelijk tot de dood.

AIH is een zeldzame ziekte met een prevalentie van 16 tot 18 betrokken personen per 100.000 inwoners in Europa (EASL 2015). De ziekte kan mensen van alle leeftijden en beide geslachten treffen, hoewel de verhouding tussen vrouwen en mannen ongeveer vier tot één is. AIH wordt gekenmerkt door een grote heterogeniteit aan klinische, laboratorium- en histologische manifestaties en is daarom moeilijk te diagnosticeren. Als hypergammaglobulinemie aanwezig is, dient altijd rekening te worden gehouden met AIH (EASL 2015). Er is een vereenvoudigde AIH-score ontwikkeld om de diagnose bij patiënten met histologische aanwijzingen voor hepatitis te vergemakkelijken.

Er is op dit moment geen goedgekeurde behandeling voor AIH. Patiënten met AIH reageren doorgaans snel op immunosuppressieve behandeling (CCS +/- niet-specifieke immunosuppressiva [NSI's]), maar vertonen snel recidief na afbouw hiervan. De meeste patiënten moeten langdurig en vaak levenslang immunosuppressieve behandeling krijgen. De bijwerkingen van langdurige immunosuppressieve behandeling kunnen zeer ernstig zijn en omvatten osteoporose, spierafbraak, huidmanifestaties en endocriene effecten zoals door steroïden geïnduceerde diabetes. Daarom is er bij patiënten met AIH een on vervulde medische behoefte om de huidige standaardzorg (standard of care, SoC) de vervangen door een minder belastende onderhoudsbehandeling

Doel van het onderzoek

Primaire doestellingen

- * Evalueren van het effect van RO7049665 op de tijd tot recidief na geforceerde CCS-afbouw als gemeten via de hazard ratio tussen 7,5 mg RO7049665 en placebo.

Secundaire doelstellingen

- * Beoordelen van veranderingen in alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en IgG in de loop van de tijd en per dosis.
- * Evalueren van het effect van RO7049665 op de tijd tot recidief na geforceerde CCS-afbouw als gemeten via de hazard ratio tussen 3,5 mg RO7049665 en placebo.
- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van RO7049665 bij deelnemers met AIH.

Onderzoeksopzet

Dit is een voorvalgestuurd onderzoek, wat betekent dat deelnemers in het onderzoek en onder behandeling blijven totdat bij hen sprake is van een voorval (bijv. ALAT stijgt $> 2 \times$ bovengrens van normaal [ULN] of IgG stijgt naar $> 1,5 \times$ ULN), het benodigde aantal voorvallen (in totaal 45 voorvallen) is bereikt, de deelnemer stopt om andere redenen of zijn/haar toestemming intrekt of het onderzoek eindigt.

Patiënten die voor het onderzoek in aanmerking komen moeten gedurende ten minste 2 jaar in biochemische remissie zijn, moeten voorafgaand aan toelating tot het onderzoek gedurende ten minste 6 maanden stabiele behandeling (CCS*s ± niet-specifieke immunosuppressiva [NSI*s]) hebben gekregen en mogen geen tekenen van ontsteking (HAI * 3) vertonen bij een leverbiopsie die niet meer dan 12 maanden voorafgaand aan randomisatie is uitgevoerd. Voor in aanmerking komende patiënten zal dit de eerste poging zijn om CCS volledig af te bouwen.

Bij toelating tot het onderzoek dient de ziektestatus van de deelnemers stapsgewijs stopzetten van alle immunosuppressieve behandeling mogelijk te maken. Deelnemers beginnen met de onderzoeksbehandeling op onderzoeksdag 1 en beginnen met het afbouwen van CCS-gebruik vanaf dag 8 (zie afbouwschema, paragraaf 1.3, tabel 3) om volledige CCS-stopzetting binnen maximaal 12 weken mogelijk te maken, afhankelijk van de beginindosis. laatste dosis van eventuele NSI-therapie zal op onderzoeksdag -1 worden ingenomen.

Randomisatie in een verhouding 1:1:1 zal plaatsvinden nadat geschiktheid van de patiënt is bevestigd en voordat de eerste dosis onderzoeksmiddel wordt toegediend. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van equivalente prednisolondosis (* 7,5 mg dagelijks versus > 7,5 mg dagelijks of duale therapie [CCS in elke dosis, plus NSI]). Er zijn twee tussentijdse analyses gepland. De eerste is gepland voor futiliteit nadat 25% van de voorvallen (d.w.z. 12 voorvallen) zijn waargenomen. De tweede tussentijdse analyse voor werkzaamheid en futiliteit is gepland nadat 50% van de voorvallen (d.w.z. 23 voorvallen) zijn waargenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie sectie E4 van ABR

Inschatting van belasting en risico

RO7049665 is getest in een onderzoek (WP39826) met 38 gezonde vrijwilligers. RO7049665 werd gegeven als een enkele injectie, in doses variërend van 1,5 microgram (*g; een miljoenste van een gram) tot 7500 µg (of 7,5 mg). De vaakst gemelde bijwerkingen van het onderzoek waren reacties op de injectieplaats (zie Plaatselijke pijn en huidreactiviteit), verkoudheid en hoofdpijn. De meeste van de bijwerkingen die in dit onderzoek zijn gemeld waren licht van aard zonder hevige of ernstige voorvallen.

In een ander lopend onderzoek (WP40161) worden doses van 3,5 mg en 7,5 mg RO7049665 getest bij patiënten met colitis ulcerosa. De patiënten krijgen elke twee weken 1 dosis RO7049965 (of placebo) tot een totaal van 4 doses. Tot nu toe hebben 30 patiënten RO7049965 gekregen. De vaakst gemelde bijwerkingen tot nu toe zijn reacties op de injectieplaats en eosinofilie (toename van een specifiek soort witte bloedcellen [eosinofielen] waarvan bekend is dat ze

bepaalde soorten infecties en parasieten bestrijden. Deze cellen regelen ook mechanismen in verband met allergie en astma). De meeste van de bij dit onderzoek gemelde bijwerkingen zijn van lichte intensiteit en er is sprake van een laag aantal matige tot ernstige voorvallen.

In het onderzoek waaraan de patient zou kunnen meedoen worden dezelfde twee doses RO7049665 getest (3,5 mg en 7,5 mg).

Bijwerkingen als gevolg van de afbouw van corticosteroïden

De afbouw van corticosteroïden is bedoeld om mogelijke ontwenningsverschijnselen tot een minimum te beperken. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de patient ontwenningsverschijnselen krijgt, zoals zwakte, vermoeidheid, buikpijn, misselijkheid, braken en mogelijk opflakking van de ziekte.

Bijwerkingen als gevolg van immunosuppressie

RO7049665 werkt door het verhogen van het aantal regulerende T-cellen, waardoor de natuurlijke afweer van het lichaam tegen infectie en tumoren (immunosuppressie) afneemt. Bij de onderzochte doses wordt geen immunosuppressie verwacht omdat het lichaam van nature regulerende T-cellen gebruikt bij het reguleren van overmatige immuunactiviteit, zoals tijdens een infectie. Het risico op immunosuppressie is waarschijnlijk groter in combinatie met andere behandelingen die zich op het immuunsysteem richten. Daarom mag de patient geen andere immunosuppressieve behandelingen krijgen nadat de patient is gestopt met het gebruik van zijn eerdere immunosuppressieve behandeling.

Allergische reacties

Bij elk geneesmiddel kunnen allergische reacties optreden in de vorm van jeuk, ademhalingsproblemen, huiduitslag en/of daling van de bloeddruk. In zeer zeldzame gevallen kunnen levensbedreigende allergische reacties optreden. Als de patient een dergelijke reactie ondervindt, dient hij dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts te vertellen, zodat de patient de juiste behandeling kan krijgen.

Antilichamen tegen het geneesmiddel

Er kunnen antilichamen voorkomen die zich binden aan het geneesmiddel en dit kan gebeuren zonder tekenen of symptomen, of dit kan allergische reacties veroorzaken (zie hierboven), of een vermindering van de doeltreffendheid of concentratie van het geneesmiddel. In zeer zeldzame gevallen kunnen antilichamen tegen geneesmiddelen ook werken als antilichamen tegen vergelijkbare eiwitten die het lichaam normaal aanmaakt. Als antilichamen tegen RO7049665 een wisselwerking vertonen met de natuurlijke IL-2, kan dit leiden tot een afname of afwezigheid van IL-2, wat in verband is gebracht met auto-immuunaandoeningen als auto-immuunthyroïditis (ontsteking van de schildklier) of diabetes type 1. Antilichamen tegen RO7049665 zijn gezien in de twee vorige onderzoeken (WP39826 en WP40161), maar deze hadden geen gevolgen voor de veiligheid en waren niet gericht tegen natuurlijke IL-2. U zult

nauwlettend worden gecontroleerd op de mogelijkheid van antilichamen tegen het

geneesmiddel in dit onderzoek en op mogelijke uitkomsten als allergische reacties.

Verhoogde hartslag

In dieronderzoeken met RO7049665 is gezien dat RO7049665 een tijdelijke verhoging van de hartslag veroorzaakte. Daarom wordt tijdens dit onderzoek de hartslag gecontroleerd. In de twee vorige onderzoeken is geen verhoging van de hartslag gezien.

Contactpersonen

Publiek

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Bruxelles 1200
NL

Wetenschappelijk

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Bruxelles 1200
NL

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)

Inclusiecriteria

Patiënten komen alleen voor toelating tot het onderzoek in aanmerking als aan alle volgende criteria wordt voldaan:

Geïnformeerde toestemming

1. In staat en bereid om schriftelijk toestemming te verlenen en om zich aan het onderzoeksprotocol te houden volgens de regelgeving van de Internationale Conferentie voor Harmonisatie (ICH) en lokale regelgeving.

Leeftijd

2. 18 tot en met 75 jaar oud op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.

Type deelnemers en ziektekenmerken

3. Patiënten met een definitieve diagnose van AIH (type 1, 2 en 3) volgens vereenvoudigde of herziene oorspronkelijke diagnostische criteria (inclusief respons op CCS*s) (Hennes et al. 2008).

4. Patiënten die voorafgaand aan randomisatie gedurende > 2 jaar in biochemische remissie zijn geweest (volledige normalisatie van serumconcentraties transaminasen en IgG).

5. Patiënten die voorafgaand aan randomisatie gedurende ten minste 6 maanden een stabiele behandeling (CCS*s ± NSI*s) hebben gekregen.

6. Geen tekenen van leverontsteking (HAI * 3) bij een leverbiopsie die niet meer dan 12 maanden voorafgaand aan randomisatie is uitgevoerd.

7. Patiënten met AIH die niet eerder hebben geprobeerd om CCS naar 0 mg/dag af te bouwen.

Gewicht

8. Body mass index binnen het bereik van 18-35 kg/m².

Vereisten m.b.t. seks en anticonceptie-/barrièremethodes

9. Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten komen in aanmerking.

De vereisten m.b.t. anticonceptie en onthouding zijn bedoeld om blootstelling van een embryo aan de onderzoeksbehandeling te voorkomen. Daarom moet de betrouwbaarheid van seksuele onthouding bij inschrijving van vrouwen worden bepaald in relatie tot de duur van het klinische onderzoek en de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethode) en voortijdige terugtrekking zijn geen aanvaardbare methodes om blootstelling aan het geneesmiddel te voorkomen.

Vrouwelijke patiënten komen alleen voor deelname in aanmerking als zij niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en ten minste aan één van de volgende voorwaarden voldoen:

vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen (Women of non-childbearing potential, WONCBP),

OF

vrouwen die kinderen kunnen krijgen (Women of childbearing potential, WOCBP),

die:

instemmen met onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van ten minste één aanvaardbare anticonceptiemethode tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

De volgende anticonceptiemethodes zijn aanvaardbaar: bilaterale tubaocclusie/-ligatie, sterilisatie van de mannelijke seksuele partner, vastgesteld correct gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen die de ovulatie remmen, hormoonspiraaltjes en koperspiraaltjes, mannen- of vrouwencondoom met of zonder zaaddodend middel; en kapje, pessarium of sponsje met zaaddodend middel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

Patiënten worden van het onderzoek uitgesloten als zij aan één of meer van de volgende criteria voldoen:

Medische aandoeningen

1. Patiënten met cirrose (F4-fibrose op basis van Fibroscan®) met significante leverfunctiestoornis (Child Pugh-categorie B of C).
2. Een andere auto-immuunziekte (waaronder overlapsyndroom) die immunomodulerende behandeling vereist.
3. Voorgeschiedenis van infectie met hepatitis B (positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg]-positief en/of anti-HBc-positief; tegen HBV gevaccineerde patiënten komen in aanmerking), humaan immunodeficiëntievirus (hiv; positieve hiv-antilichaamtest), actieve infectie met hepatitis C-virus (HCV) (detecteerbaar HCV-RNA), detectie van replicerend CMV of Epstein-Barr-virus.
4. Actieve infecties die systemische therapie met antibiotische, antivirale of antischimmelbehandeling vereisen of febriele ziekte binnen 7 dagen vóór dag -1.
5. Voorgeschiedenis van primaire of verworven immunodeficiëntie.
6. Vrouwelijke patiënten: Zwangerschap of borstvoeding.
7. Symptomatische herpes zoster binnen 3 maanden voorafgaand aan screening.
8. Voorgeschiedenis van actieve of latente tuberculose of een positieve Quantiferon® Gold-test.
9. Voorgeschiedenis van klinisch significante ernstige geneesmiddelallergiën, meerdere geneesmiddelallergieën, allergie voor enig bestanddeel van het product of intolerantie voor topische steroïden.
10. Lymfoom, leukemie of een maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basaalcelcarcinoom of epitheliaal plaveiselcelcarcinoom van de huid die zijn gereseceerd zonder aanwijzingen voor metastatische ziekte gedurende 3 jaar en in-situcarcinoom van de cervix dat chirurgisch volledig is verwijderd. Borstkanker binnen de afgelopen 10 jaar.
11. Significante ongecontroleerde comorbiditeit, zoals cardiale (bijv. matig

tot ernstig hartfalen New York Heart Association [NYHA] klasse III/IV),
pulmonale, renale, hepatische, endocriene of gastro-intestinale aandoeningen
(met uitzondering van CU).

12. Een tijdens het medische interview / lichamelijk onderzoek gedetecteerde
aandoening of ziekte die (naar de mening van de onderzoeker) de patiënt
ongeschikt voor het onderzoek zou maken, de patiënt aan buitensporig risico zou
blootstellen of het vermogen van de patiënt om het onderzoek te voltooien zou
beperken.

Voorafgaande/gelijktijdige therapie

13. < 5 mg/dag CCS's (prednisolon-equivalente dosis) of < 2,5 mg CCS's
(prednisolon-equivalente dosis) plus immuunsuppressivum < 3 mg/dag budesonide
met of zonder immuunsuppressivum.

14. > 20 mg/dag CCS's (prednisolon-equivalente dosis) of > 9 mg/dag budesonide.

15. Dagelijkse dosis NSI hoger dan de aanbevolen therapie volgens de
standaardzorg.

16. T- of B-celdepleterende therapie (bijv. rituximab) binnen de laatste 12
maanden of T- of B-celaantal onder normaal door depleterende therapie.

Ervaring in voorafgaand/gelijktijdig klinisch onderzoek

17. Leukocyten-afereze binnen 12 weken vóór screening.

18. Donatie van meer dan 500 ml bloed of bloedproducten binnen 3 maanden vóór
screening.

19. Blootstelling aan een experimentele behandeling binnen 6 maanden
voorafgaand aan dag 1.

Afwijkende laboratoriumwaarden

20. Afwijkende hematologische waarden:

* Anemie (hemoglobine < 9 g/dl)

* Leukocytose (witte bloedcellen * 2 × ULN)

* Trombocytopenie (bloedplaatjestelling < 100.000/*l)

* Trombocytose (bloedplaatjestelling * 2 × ULN)

* Eosinofilie (eosinofielentelling * 2 × ULN)

21. Afwijkende leverenzymen- of leverfunctiewaarden:

* ALAT, ASAT of alkalische fosfatase boven het normale bereik

* Totaal bilirubine * 2 × ULN

* International normalized ratio (INR) * 1,7

* Albumine < 3 g/dl

22. Afwijkende biochemiewaarden:

* IgG boven het normale bereik

Andere uitsluitingen

23. Voorgeschiedenis van regelmatige alcoholconsumptie binnen 2 maanden vóór
screening gedefinieerd als:

Een gemiddelde wekelijkse inname van > 14 glazen voor mannen of > 7 glazen voor
vrouwen. Eén glas staat gelijk aan 12 g alcohol: 360 ml bier, 150 ml wijn of 45
ml sterke drank (gelijk aan 40 vol%).

24. Een vermoeden of voorgeschiedenis van drugsgebruik.

25. Patiënten onder gerechtelijk toezicht, voogdij of curatele.

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:	28-04-2021
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo
Generieke naam:	Placebo
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO7049665
Generieke naam:	RO7049665

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-003990-23-NL
CCMO	NL75913.056.21