

Een fase-3, multicenter, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de klinische werkzaamheid en veiligheid van inductie- en onderhoudstherapie met Abatacept in patiënten met een actieve ziekte van Crohn (Crohn*s Disease of CD) die een inadequate klinische respons vertonen op en/of intolerant zijn voor medische therapie

Gepubliceerd: 19-03-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Placebo-gecontroleerde inductieperiode: Primaire doelstelling: Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling, die een klinische respons vertonen (gedefinieerd als een afname van de Crohn*s Disease Activity Index [CDAI]...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30746

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM101-084

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abatacept, Actief stadium ziekte van Crohn, Inadequate klinische respons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Placebo-gecontroleerde inductieperiode:

Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling, die

een klinische respons vertonen (gedefinieerd als een afname van de Crohn's

Disease Activity Index [CDAI] ≥ 100 of een absolute CDAI-score < 150) op zowel

dag IP-57 (week 8) als dag IP-85 (week 12).

Onderhoudsperiode:

Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling,

die in klinische remissie zijn (CDAI < 150) op dag MP-365 (12 maanden).

Open-Label Extensie Fase:

Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met abatacept

gedurende een langere termijn in de open label extensie fase.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Vergelijking van het aantal van patiënten, die klinisch in remissie zijn (conform de definitie van de absolute CDAI-score van < 150) op zowel dag IP-57 als op dag IP-85 tussen de abatacept- en de placebobehandeling.
- 2) Evaluatie van de dosis-respons relatie door vergelijking van het aantal patiënten, die een klinische response vertonen op zowel dag IP-57 als op dag IP-85, geïnduceerd door placebo en abatacept in toenemende doseringen (3 mg/kg, ~10 mg/kg, 30/~10 mg/kg).
- 3) Beoordeling van de verbeteringen in de kwaliteit van leven op dag IP-85 en afname van de vragenlijst inflammatoire darmziekte [Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)] bij patiënten die zijn behandeld met abatacept versus placebo.
- 4) Beoordeling van de verdraagbaarheid en veiligheid van abatacept bij patiënten met CD.
- 5) Beoordeling van de immunogeniciteit van abatacept bij patiënten met CD.
- 6) Evaluatie van de dosis-respons relatie bij patiënten die een inadequate respons en/of intolerantie voor anti-TNF-therapie vertoonden, door vergelijking van het aantal patiënten die een klinische respons vertonen op dag IP-85, geïnduceerd door placebo en abatacept in toenemende doseringen (3 mg/kg, ~10 mg/kg, 30/~10 mg/kg).
- 7) Beoordelen van a) de verhouding in klinische respons, en b) de verhouding in klinische remissie, op zowel dag IP-57 als op dag IP-85 in abatacept versus placebo behandelde patiënten, die een inadequate respons en/of intolerantie op

anti-TNF therapie vertoonden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (CD) is een ernstige aandoening met zowel een significante morbiditeit als een grote invloed op de kwaliteit van leven. Ondanks de beschikbaarheid van een groot aantal medicijnen blijft de behoefte voor therapeutische alternatieven bestaan, omdat patiënten niet op bestaande therapeutische keuzes reageren, een respons niet kunnen aanhouden of behandelingsbeperkende toxiciteiten kunnen ontwikkelen. Abatacept bezit het potentieel om zowel een effectief als veilig alternatief voor deze therapieën te kunnen bieden. De bedoelde applicatie van de resultaten van dit onderzoek is het aantonen dat abatacept zowel effectief als veilig is om patiënten met een actieve ziekte van Crohn te behandelen met het oogmerk om een marketinglicentie voor deze indicatie te verkrijgen.

Doel van het onderzoek

Placebo-gecontroleerde inductieperiode: Primaire doelstelling: Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling, die een klinische respons vertonen (gedefinieerd als een afname van de Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 100 of een absolute CDAI-score < 150) op zowel dag IP-57 (week 8) als dag IP-85 (week 12).

Onderhoudsperiode: Primaire doelstelling: Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling, die in klinische remissie zijn (CDAI < 150) op dag MP-365 (12 maanden).

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit drie perioden (screening, inductie en onderhoud) en een open-label extensiefase. Na de screeningsperiode zullen geschikte patiënten aan een 12-weken durende inductieperiode (IP) beginnen. Een eerste cohort van 469 patiënten wordt dubbelblind gerandomiseerd naar de IP in de verhouding 2:1:2:2 om placebo of één van drie abataceptdoseringen (3 mg/kg, ~ 10 mg/kg of 30/ ~ 10 mg/kg) te ontvangen. Na de randomisatie van het initiële cohort van 469 patiënten, wordt een tweede cohort van 120 patiënten dubbelblind gerandomiseerd naar de IP in de verhouding 1:1 om één van twee abataceptdoseringen (~ 10 mg/kg of 30/ ~ 10 mg/kg) te ontvangen. Alle patiënten die aan het einde van de IP aan de in het protocol gedefinieerde respons voldoen, zullen worden gerandomiseerd naar een 12 maanden durende onderhoudsperiode (Maintenance Period, MP) met dubbelblinde parallelle dosering van ~ 10 mg/kg abatacept of placebo. Naar

verwachting zullen circa 334 patiënten doorgaan naar de MP. Patiënten die de IP doorlopen hebben maar op dag IP-85 niet aan de responscriteria voldoen en patiënten die de MP doorlopen hebben of bij wie tijdens de MP een recidief optreedt, mogen deelnemen aan de open-label extensiefase (OL).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Abatacept wordt intraveneus toegediend. Inductieperiode: Dagen IP-1 en IP-15; patiënten toegewezen aan abatacept ontvangen doseringen van 3 mg/kg (vaste dosis), ~10 mg/kg (geschaald naar gewicht) of 30 mg/kg (vaste dosis). Op dagen IP-29 en IP-57 ontvangen patiënten die abatacept toegewezen hebben gekregen een dosis van 3 mg/kg of ~10 mg/kg. Nadat patiënten zijn begonnen aan de onderhoudsperiode zullen degenen die zijn ingedeeld bij abatacept elke 28 dagen ~10mg/kg ontvangen tot en met dag MP-337. In de open-label extensie ontvangen alle patiënten elke 28 dagen open-label ~10mg/kg.

Inschatting van belasting en risico

Het grootste vastgestelde risico van abatacept is een verhoogde klinische incidentie voor infectie. Consistent met het werkingsmechanisme, constateerden men in het abatacept-RA-programma zowel niet-ernstige als ernstige infecties, hoofdzakelijk bacteriële (urine- en longinfecties, pneumonie) en virale (herpes-simplex-) infecties die vaker optraden in met abatacept behandelde proefpersonen. Ondanks dit vastgestelde risico, reageerde het grootste deel van de gepresenteerde infecties goed op de behandeling en bleek er geen groot verschil in het resultaat tussen abatacept en placebo te zijn. Tijdens verhoogde blootstelling in de open-label-perioden werd het risico op ernstige infecties niet groter. Opportunistische infecties en tuberculose kwamen niet vaak voor, alhoewel alle proefpersonen op latente TB werden gescreend. Het algehele risico op maligniteit voor de met abatacept behandelde proefpersonen was vergelijkbaar met de placebo behandelde proefpersonen tijdens de dubbelblinde perioden. De incidentie van maligniteit bleek niet groter te zijn met een verhoogde blootstelling. Een belangrijke waarschuwing is dat de klinische onderzoeken niet voldoende proefpersonen noch een voldoende lange follow-up bevatten ten einde een langdurige behandeling te beoordelen of om het risico van ernstige gebeurtenissen met een lange latentie, zoals maligniteit, uit te sluiten. Behandeling met abatacept werd in verband gebracht met een uitstekend peri-infusieel veiligheidsprofiel en een lage immunogeniciteit.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
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)

- 1) Patiënt is bereid deel te nemen aan het onderzoek en heeft het informed consent formulier ondertekend
- 2) Patiënt moet vanaf het moment van diagnose al minstens 3 maanden aan CD lijden. Actieve CD dient in de afgelopen 12 maanden op radiologische, endoscopische of histologische wijze te zijn aangetoond. Indien de eerdere bevestiging van de diagnose niet voorhanden is, of wanneer de eerdere diagnose ten tijde van de screening niet overtuigend geacht wordt, dient de diagnose CD te worden bevestigd door middel van endoscopie, radiologie of histologie
- 3) Patiënten dienen aan tenminste één van de volgende criteria te voldoen:
 - a) Een inadequate respons op minstens 1 van de volgende behandelingen hebben gehad (patiënten kunnen momenteel 1 van deze medicijnen ontvangen of deze in het verleden ontvangen hebben):
 - i) orale aminosalicylaten (bijv. mesalamine, sulfasalazine, olsalazine, balsalazide) in de goedgekeurde aanbevolen dosering of hoger gedurende minstens 8 weken en/of
 - ii) orale prednisone ≥ 30 mg/dag (of een equivalent) of budesonide ≥ 9 mg/dag

gedurende minstens 4 weken en/of

iii) immunosuppressiva (azathioprine ≥ 2 mg/kg/dag of 6 mercaptopurine $\geq 1,0$ mg/kg/dag [of een gedocumenteerde therapeutische concentratie 6 thioguanine nucleotide] of methotrexate ≥ 15 mg/week) gedurende minstens 12 weken en/of

iv) een goedgekeurd anti-TNF-agens in een goedgekeurde aanbevolen dosering gedurende minstens 8 weken

EN/OF

b) Intolerant geweest zijn voor een van bovengenoemde behandelingen (bijv. vanwege het niet kunnen toedienen van de gewenste doses of behandelingsduren ten gevolge van dosis-beperkende bijwerkingen [zoals leukopenie])

4) Matige tot ernstige CD zoals blijkt uit een CDAI-score ≥ 220 en ≤ 450

5) hsCRP $>$ bovengrens van de normale waarde (Upper Limit of Normal of ULN)

6) Mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Vrouwen in de vruchtbare levensperiode (WOCBP) die niet bereid of niet in staat zijn gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot 10 weken na afloop ervan een acceptabele anticonceptiemethode ter voorkoming van zwangerschap toe te passen

2) WOCBP die een niet toegestane anticonceptiemethode toepassen (voor dit onderzoek gelden geen onacceptabele methoden)

3) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

4) Vrouwen die bij inschrijving of vóór toediening van de onderzoeksmedicatie een positieve zwangerschapstest hebben

5) De diagnose colitis ulcerosa of indifferente (indeterminate) colitis

6) Tot maag, duodenum, jejunum of perianale regio beperkte CD zonder betrokkenheid van colon of ileum

7) Verdacht voor of gediagnosticeerd intra-abdominaal of periaanaal abces bij screening

8) Bekend met, tot symptomen of obstructie leidende stricturen of stenose

9) Teken van actieve fulminante colitis, toxisch megacolon of darmperforatie

10) Patiënten bij wie een chirurgische ingreep gepland of te verwachten is, uitgezonderd dermatologische procedures

11) Patiënten met een voorgeschiedenis van klinisch significant alcohol- of drugsgebruik

12) Momenteel bestaande symptomen van een renale, hepatologische, hematologische, pulmonale, cardiale, neurologische, oftalmologische of cerebrale aandoening, die ernstig, progressief of niet goed beheersbaar is. Gelijktijdig voorkomende medische condities die, naar het oordeel van de onderzoeker, bij deelname aan dit onderzoek een onaanvaardbaar risico voor de patiënt inhouden

13) Patiënten met een voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar (behalve niet-melanoom huidkanker dat door middel van lokale resectie behandeld is). Bestaande niet-melanoom huidkanker moet voorafgaand aan enrolment worden verwijderd. Patiënten met een carcinoma-in-situ, die op definitieve chirurgische wijze behandeld is, zijn toegestaan

14) Risicopatiënten voor tuberculose (TB)

15) Patiënten die gedurende de afgelopen 3 maanden een ernstige bacteriële infectie hebben

doorgemaakt, tenzij deze met antibiotica behandeld en genezen is, of met welke chronische bacteriële infectie dan ook (zoals chronische pyelonephritis, osteomyelitis en bronchiëctasie)

16) Vrouwelijke patiënten met een voor borstkanker verdachte screening, bij wie mogelijke aanwezigheid van een maligniteit na verder klinisch onderzoek of laboratoriumonderzoek of andere diagnostische evaluaties redelijkerwijs niet kan worden uitgesloten

17) Een ernstige of anafylactische infusiereactie in de anamnese na het ontvangen van een biologisch agens, vermoedelijk samenhangend met een immuunrespons

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-03-2007
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Orencia
Generieke naam:	Abatacept

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	19-03-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2006-003371-13-NL
CCMO	NL15361.058.07