

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 Colitis Ulcerosa 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 in week 12. Onderhoudsperiode: Primaire doelstelling: Vergelijking van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30798

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM101-108

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa (UC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abatacept, Colitis Ulcerosa (UC), Inadequate Klinische Respons

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Placebo-gecontroleerde inductieperiode

Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling in klinische respons (gedefinieerd als een afname sinds baseline in de Mayo score ≥ 3 punten en $\geq 30\%$, gepaard gaande met een afname sinds baseline in de subscore voor rectale bloeding ≥ 1 punt of een absolute subscore voor rectale bloeding ≤ 1) op week 12 (dag IP-85).

Onderhoudsperiode

Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling, die een klinische respons vertonen (gedefinieerd als een afname sinds baseline in de Mayo score ≥ 3 punten en $\geq 30\%$, gepaard gaande met een afname sinds baseline in de subscore voor rectale bloeding ≥ 1 punt of een absolute subscore voor rectale bloeding ≤ 1) op maand 12 (dag MP-365).

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

Placebo-gecontroleerde inductieperiode

1) Vergelijking van het aantal patiënten, die klinisch in remissie zijn

(conform de definitie van de Mayo score ≤ 2 punten en geen individuele subscore groter dan 1 punt) op Week 12 tussen de abatacept- en de placebobehandeling.

2) Vergelijking van het aantal patiënten met genezing van de mucosa

(gedefinieerd als endoscopische subscore ≤ 1 punt) op Week 12 tussen de abatacept- en de placebobehandeling.

3) Evaluatie van de dosis-respons relatie door vergelijking van het aantal

patiënten, die een klinische respons vertonen op Week 12, geïnduceerd door placebo en abatacept in toenemende doseringen (3 mg/kg, ~10 mg/kg, 30/~10 mg/kg).

4) Beoordeling van de verbeteringen in de kwaliteit van leven op Week 12 met

behulp van de vragenlijst inflammatoire darmziekte [Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)] bij patiënten die zijn behandeld met abatacept versus placebo.

5) Bepalen van de verhouding van het aantal patiënten met Mayo subscores

(rectale bloeding, aantal ontlastingen, algemene beoordeling arts) indicatief voor milde ziekte (individuele subscore ≤ 1 punt) op Week 12 voor placebo versus abatacept behandelde patiënten.

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 Week 12, geïnduceerd door placebo en abatacept in toenemende doseringen (3 mg/kg, ~10 mg/kg, 30/~10 mg/kg).

7) Bepalen op Week 12 van a) de verhouding in klinische respons, en b) de verhouding in remissie en c) de verhouding van genezing van de mucosa in abatacept versus placebo behandelde patiënten, die een inadequate respons en/of intolerantie op anti-TNF therapie vertoonden.

8) Bepalen van de immunogeniciteit van abatacept bij patiënten met UC.

9) Bepalen van de verdraagbaarheid en veiligheid van abatacept bij patiënten met UC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis Ulcerosa 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 colitis ulcerosa 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 in week 12.

Onderhoudsperiode: Primaire doelstelling: Vergelijking van het aantal patiënten met abatacept- en placebobehandeling, die in klinische respons vertonen na 12 maanden.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit drie perioden (screening, inductie en onderhoud) en een open-label extensiefase. Na een korte screeningsperiode zullen geschikte patiënten aan een 12-weken durende placebo gecontroleerde inductieperiode (IP) beginnen. Een eerste cohort van 490 patiënten wordt dubbelblind gerandomiseerd naar de Inductie Periode in de verhouding 2:1:2:2 om placebo of één van drie abataceptdoserings (3 mg/kg, ~10 mg/kg of 30/~10 mg/kg) te ontvangen. Na de randomisatie van het initiële cohort van 490 patiënten, wordt een tweede cohort van 146 patiënten dubbelblind gerandomiseerd naar de IP in de verhouding 1:1 om één van twee abataceptdoserings (~10 mg/kg of 30/~10 mg/kg) te ontvangen. Een formele analyse van de gegevens van de Inductie Periode zal worden uitgevoerd nadat het eerste cohort van 490 patiënten de 12 weken van de placebogecontroleerde inductieperiode heeft voltooid.

Alle responders van beide cohorten, zullen worden gerandomiseerd naar een 12 maanden durende onderhoudsperiode (Maintenance Period, MP) met dubbelblinde parallele dosering. Naar verwachting zullen circa 356 responders uit de inductieperiode worden gerandomiseerd in de onderhoudsperiode in een verhouding van 1:1 voor ofwel ~10 mg/kg abatacept (N = 178) of placebo (N = 178).

Patiënten die de IP doorlopen hebben of die in deze periode recidiveren (zoals gedefinieerd in deel 3.1.3) mogen deelnemen aan de open-label extensiefase (OL). Alle non-responders van beide cohorten van de inductieperiode zullen ook de optie krijgen zich te registreren voor de open label-extensiefase. Ongeveer 170 centra in Noord-Amerika, Europa, Latijns-Amerika, Zuid-Afrika, Australië en India nemen deel.

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 4 weken ~10mg/kg ontvangen tot en met dag MP-337. In de open-label extensie ontvangen alle patiënten elke 4 weken abatacept ~10mg/kg totdat het in het land op de markt wordt gebracht of het onderzoek wordt stopgezet.

Inschatting van belasting en risico

Het grootste vastgestelde risico van abatacept is een verhoogde klinische incidentie voor infectie. Consistent met het werkingsmechanisme, constateerde men in het abatacept-RA-programma zowel niet-ernstige als ernstige infecties,

hoofdzakelijk bacteriële (urineweginfecties, 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-infusioneel 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 UC lijden. De diagnose van UC moet worden bevestigd door endoscopische en histologische resultaten. Indien de eerdere bevestiging van de diagnose niet voorhanden is, of de eerdere diagnose ten tijde van de screening niet overtuigend geacht wordt, dient de diagnose UC te worden bevestigd door middel van histologie.

3) Patiënten dienen aan één van de volgende criteria te voldoen:

a) Een inadequate respons op minstens 1 van de volgende behandelingen hebben gehad in het verleden:

i) orale aminosalicylaten (bijv. mesalamine, sulfasalazine, olsalazine, balsalizide) in de goedgekeurde aanbevolen dosering of hoger gedurende minstens 6 weken en/of

ii) prednison ≥ 40 mg/dag (of een equivalent) gedurende minstens 2 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]) gedurende minstens 12 weken en/of

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

v) Intraveneus hydrocortison ≥ 400 mg/dag (of een equivalent) gedurende minstens 1 week EN/OF

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

EN/OF

c) Ontvangt op dit moment 1 van de volgende behandelingen:

i) orale aminosalicylaten (bijv. mesalamine, sulfasalazine, olsalazine, balsalizide) in de goedgekeurde aanbevolen dosering of hoger gedurende minstens 6 weken en/of

ii) prednison ≥ 20 mg/dag (of een equivalent) 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]) gedurende minstens 12 weken

4) Patiënten moeten zowel een Mayo score ≥ 6 als een endoscopische subscore van ≥ 2 hebben

5) Mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) De diagnose ziekte van Crohn of indifferente (indeterminate) colitis of klinische bevindingen die de ziekte van Crohn suggereren (d.w.z. fistels of granulomen in een biopsie)
- 2) Diagnose van colitis ulcerosa die is beperkt tot het rectum (ulceratieve proctitis)
- 3) Teken van actieve fulminante colitis, toxisch megacolon of darmperforatie
- 4) Aanwezigheid van een colostomie of ileostomie
- 5) In het verleden doorgemaakte totale proctocolectomie of subtotale colectomie met ileorectale anastomose, chirurgische resectie voor UC
- 6) Chirurgische darmresectie binnen 6 maanden voor de screening voor redenen anders dan UC
- 7) Primaire scleroserende cholangitis (PSC)
- 8) Momenteel gebruik makend van totale parenterale voeding
- 9) Toediening van intraveneuze corticosteroïden voor UC twee weken voor screening
- 10) Aanwijzingen voor definitief colon-dysplasie, in het verleden of op dit moment.
- 11) Patiënten bij wie een chirurgische ingreep gepland of te verwachten is, uitgezonderd dermatologische procedures
- 12) Patiënten met een voorgeschiedenis van klinisch significant alcohol- of drugsgebruik
- 13) Een gelijktijdig voorkomende ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, met grote waarschijnlijkheid gedurende het onderzoek behandeling met systemische glucocorticoïden zal vereisen (bijv. matige tot ernstige astma)
- 14) 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
- 15) 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 inschrijving worden verwijderd. Patiënten met een carcinoma-in-situ, die op definitieve chirurgische wijze behandeld is, zijn toegestaan
- 16) Risicopatiënten voor tuberculose (TB)
- 17) 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)
- 18) 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
- 19) 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
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-03-2007
Aantal proefpersonen:	12
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:	08-10-2007
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:	10-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2009
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	EUCTR2006-003604-19-NL
CCMO	NL15938.058.07