

Een fase 3, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, geblindeerde, multicenter studie van de inductie en handhaving van de klinische respons en remissie door MLN0002 bij patienten met matige tot ernstige ulceratieve colitis.

Gepubliceerd: 11-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling voor de inductiefase:- Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op de klinische respons na 6 weken Primaire doelstelling voor de onderhoudsfase:- Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33523

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C13006_MLN0002 voor patienten met Ulceratieve Colitis

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ulceratieve Colitis - Ontsteking van de dikke darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MLN0002, Ulceratieve Colitis, Vedolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt voor de inductiefase:

- * Het deel van de patienten met een klinische respons na 6 weken.

Primair eindpunt voor de onderhoudsfase

- * Het deel van de patienten met een klinische remissie na 52 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor de inductiefase

- * Het deel van de patienten met een klinische remissie na 6 weken
- * Het deel van de patienten met een mucosale genezing na 6 weken

Secundaire eindpunten voor de onderhoudsfase

- * Het deel van de patienten met een duurzame klinische respons
- * Het deel van de patienten met een mucosale genezing na 52 weken
- * Het deel van de patienten met een duurzame klinische remissie
- * Het deel van de patienten met een corticosteroidevrije remissie na 52 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze studie wordt een onderzoeksmedicijn getest, nl. MLN0002, om te zien of het effectief is voor de behandeling van UC. MLN0002 is een monoclonaal antilichaam en is werkzaam door zichzelf te binden aan een bepaald type wit bloedlichaampje om ontstekingen te verminderen. De term monoclonaal refereert aan het feit dat het is geproduceerd in een laboratorium. MLN0002 is een nieuw type van onderzoeksmedicijn dat is ontwikkeld door wetenschappers van Millennium, de sponsor van deze studie. In het protocol is op pagina 18-30 een gedetailleerde beschrijving te vinden van de achtergrond van het onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling voor de inductiefase:

- Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op de klinische respons na 6 weken

Primaire doelstelling voor de onderhoudsfase:

- Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op de klinische remissie na 52 weken.

Secundaire doelstellingen voor de inductiefase

- * Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op de klinische remissie na 6 weken
- * Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op de mucosale genezing na 6 weken

Secundaire doelstellingen voor de onderhoudsfase

- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op de duurzaamheid van de klinische respons
- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op de mucosale genezing na 52 weken
- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op de duurzaamheid van klinische remissie
- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op corticosteroïdevrije remissie na 52 weken

Onderzoeksopzet

Overzicht van de studieopzet:

Deze fase 3, gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met matige tot ernstige actieve UC omvat 2 fasen:

- * De inductiefase, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te bepalen van MLN0002 voor de inductie van een klinische respons en remissie
- * De onderhoudsfase, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te bepalen van MLN0002 voor handhaving van de klinische respons en remissie

De inductiefase omvat patiënten die zijn opgenomen in cohort 1 (dubbelblind, placebogecontroleerde, gerandomiseerde opzet) en in cohort 2 (open label behandeling met MLN0002).

Patiënten in cohort 1 worden gerandomiseerd in een 3:2 verhouding voor een behandeling met MLN0002 of Placebo in week 0 (dag1) en week 2 (dag 15). De analyse van de werkzaamheid van MLN0002 wat betreft de inductie van klinische respons en remissie zal alleen gedaan worden met de gegevens van patienten in cohort 1.

Nadat voldoende patiënten zijn geïnccludeerd in cohort 1, zullen patiënten geïnccludeerd worden in cohort 2. cohort 2 is bedoeld om het benodigde aantal patiënten te verkrijgen dat nodig is om een analyse te kunnen doen van onderhoudsfase. Alle patiënten in cohort 2 zullen behandeld worden met MLN0002 in week 0 (dag 1) en week 2 (dag 15).

Na voltooiing van de inductiefase, inclusief de pre-dosis toewijzing in Week 6, gaan alle patiënten verder in de onderhoudsfase. De patiënten die MLN0002 kregen in de inductiefase en een klinische respons vertoonden (zoals gedefinieerd in de studiedefinities) in Week 6, worden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd om gedurende nogmaals 44 weken elke 4 weken MLN0002, elke 8 weken MLN0002, of een placebo te krijgen. De patiënten die MLN0002 kregen in de inductiefase maar die geen klinische respons vertoonden in Week 6, krijgen verder elke 4 weken MLN0002 tijdens de onderhoudsfase. Patiënten die een placebo kregen in de inductiefase, krijgen verder een placebo. Infusies tijdens de onderhoudsfase worden bij alle patiënte toegediend met een interval van 4 weken.

De werkzaamheid van MLN0002 voor de handhaving van de klinische respons en remissie wordt geanalyseerd op basis van gegevens van patiënten die MLN0002 kregen in de inductiefase en die een klinische respons vertoonden (zoals gedefinieerd in de studiedefinities) in Week 6. De analyse van de veiligheid van MLN0002 in de onderhoudsfase wordt gebaseerd op gegevens van alle patiënten, inclusief patiënten die MLN0002 kregen in de inductiefase en die geen klinische respons vertoonden in Week 6 en patiënten die een placebo kregen in de inductie- en onderhoudsfasen.

Na de toewijzingen in Week 52 kunnen de patiënten in aanmerking komen voor deelname aan Studie C13008 (veiligheid op lange termijn) om een actieve behandeling te krijgen met MLN0002. Patiënten bij wie de behandeling vroegtijdig werd stopgezet omdat ze geen respons of verergering van de ziekte vertoonden of die behoefte hadden aan noodmedicatie, kunnen ook in aanmerking komen voor Studie C13008. Patiënten die niet deelnemen aan Studie C13008 voltooien de laatste veiligheidsbeoordeling voor de studie in Week 66 (of het laatste veiligheidsbezoek). Daarnaast zullen, na afloop van de studie, alle patiënten die niet deelnemen aan Studie C13008 deelnemen aan een 2 jaar durend vervolgonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MLN0002 of placebo wordt elke vier weken toegediend per infuus. Inductie fase: - Cohort 1, randomisatie tussen placebo en MLN0002 (2:3) - Cohort 2, open label MLN0002
Onderhoudsfase: Tijdens inductiefase behandeld met Placebo--> Placebo tijdens maintenance fase (geen randomisatie) Tijdens inductiefase behandeld met MLN0002 & klinische respons --> randomisatie tussen placebo, MLN0002 elke 4 wkn en MLN0002 elke 8 wkn (1:1:1) Tijdens inductiefase behandeld met MLN0002 & geen klinische respons--> MLN0002 elke 4 weken (geen randomisatie)

Inschatting van belasting en risico

Common side effects from the study drug include headache, nausea, worsening of UC, stomach pain and tiredness and common cold, which occur in approximately 10-29% of the patients. There is also a risk in developing an allergic reaction towards MLN0002. Symptoms of an allergic reaction may include shortness of breath, wheezing, dizziness, fainting, skin rash, hives, itching, lip or face swelling, throat tightness and swallowing difficulties. Allergic reactions may require treatment with medications. If a very severe allergic reaction does not respond to treatment, it may result in death. In previous studies, three patients who received MLN0002 developed allergic reactions during the infusion of the study drug: however these reactions were easily treated.

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

35 Landsdowne Street
Cambridge MA 2139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

35 Landsdowne Street
Cambridge MA 2139
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)

Inclusiecriteria

1. Leeftijd 18 tot 80 jaar
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten die in staat zijn om vrijwillig geïnformeerde toestemming te geven
3. Vrouwelijke patiënten die:
 - * zich in de post-menopauzale levensfase bevinden sinds minstens 1 jaar voorafgaand aan het screeningbezoek, OF
 - * gesteriliseerd zijn, OF
 - * als ze zich in de vruchtbare levensfase bevinden, ermee akkoord gaan om tegelijkertijd 2 effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf vier weken vóór de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot en met 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, OF ermee akkoord gaan om zich volledig te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap.Mannelijke patiënten, zelfs als ze chirurgisch gesteriliseerd zijn (d.w.z. na vasectomie), die:
 - * ermee akkoord gaan om doeltreffende barrière-anticonceptiva te gebruiken tijdens de volledige duur van de studiebehandeling tot en met 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, OF
 - * ermee akkoord gaan om zich volledig te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap.
4. Diagnose van ulceratieve colitis die ten minste 6 maanden vóór de inschrijving is vastgesteld aan de hand van klinisch en endoscopisch bewijs en is bevestigd door een histopathologisch verslag.
5. Matige tot ernstige acute ulceratieve colitis zoals bepaald door een Mayo-score van 6 tot 12 met een endoscopische subscore *2 binnen 7 dagen voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
6. Bewijs van ulceratieve colitis die zich proximaal uitstrekt naar het rectum (*15 cm colon aangetast)
7. Patiënten met extensieve colitis of pancolitis die reeds >8 jaar duurt of linker colitis die

>12 jaar duurt, moeten gedocumenteerd bewijs hebben dat er een controlecolonoscopie is uitgevoerd binnen 12 maanden voorafgaand aan het initiële screeningbezoek (kan worden uitgevoerd tijdens de screening).

8. Patiënten met een familiale voorgeschiedenis van colorectale kanker, persoonlijke voorgeschiedenis van een verhoogd risico op colorectale kanker, >50 jaar oud zijn of een andere bekende risicofactor hebben, moeten tot op dat ogenblik regelmatig gecontroleerd zijn voor colorectale kanker (kan worden uitgevoerd tijdens de screening)

9. Gedurende de voorgaande 5 jaar onvoldoende respons, verlies van respons of intolerantie voor ten minste een van de volgende middelen hebben vertoond, zoals hieronder gedefinieerd:

* Corticosteroïden

o Tekenen en symptomen van een persistente actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van een inductiekuur van ten minste 4 weken die een dosis omvatte die equivalent is aan 30 mg orale prednison per dag gedurende 2 weken of intraveneus gedurende 1 week, OF

o Twee mislukte pogingen om de dosis corticosteroïden af te bouwen tot lager dan een dosis die equivalent is aan 10 mg orale prednison per dag, OF

o Voorgeschiedenis van intolerantie voor corticosteroïden (inclusief, maar niet beperkt tot, syndroom van Cushing, osteopenie/osteoporose, hyperglycemie, insomnia, infectie)

* Immunomodulatoren

o Tekenen en symptomen van een persistente actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste één 8 weken durende kuur met orale azathioprine (*1,5 mg/kg) of 6-mercaptopurine mg/kg (*0,75 mg/kg), OF

o Voorgeschiedenis van intolerantie voor ten minste één immunomodulator (inclusief, maar niet beperkt tot, misselijkheid/braken, buikpijn, pancreatitis, LFT-abnormaliteiten, lymfopenie, TPMT genetische mutatie, infectie)

* TNF*-antagonisten

o Tekenen en symptomen van een persistente actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste één 4 weken durende kuur met infliximab 5 mg/kg IV, 2 doses met een interval van ten minste 2 weken, OF

o Terugkeer van symptomen tijdens de onderhoudsdosis na een klinische respons (stopzetting ondanks een klinische respons komt niet in aanmerking), OF

o Voorgeschiedenis van intolerantie voor infliximab (inclusief, maar niet beperkt tot, infusiegerelateerde reactie, demyelinatie, congestief hartfalen, infectie)

10. Kan een therapeutische dosis krijgen van de volgende geneesmiddelen:

a. Orale 5-ASA verbindingen op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende de 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname

b. Behandeling met orale corticosteroïden (prednison in een stabiele dosis * 30 mg/dag, of een equivalent steroïde) op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende de 4 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname als de corticosteroïden net zijn geïnitieerd, of gedurende de 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname als de corticosteroïden zijn afgebouwd

c. Probiotica (bv. Culturelle, *Saccharomyces boulardii*) op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname

d. Antidiarrhoica (bv. loperamide, difenoxylaate met atropine) voor de controle van chronische diarree

e. Azathioprine of 6-mercaptopurine op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende 8 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

Gastrointestinale exclusiecriteria

1. Bewijs van abdominaal abces of toxisch megacolon bij het initiële screeningbezoek
2. Extensieve colonresectie, subtotale of totale colectomie
3. Ileostomie, colostomie, of bekende vaste symptomatische stenose van de darm
4. Binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving een van de volgende behandelingen ondergaan hebben voor een onderliggende ziekte:
 - a. Andere niet-biologische behandelingen (bv. cyclosporine, thalidomide) dan die toegelaten in het volledige protocol
 - b. Een niet-biologische onderzoeksbehandeling
 - c. Een goedgekeurde niet-biologische behandeling in een onderzoeksprotocol
5. Binnen 90 dagen voorafgaand aan de inschrijving een van de volgende geneesmiddelen hebben genomen:
 - a. Infliximab
 - b. Andere onderzoeksgelateerde of goedgekeurde biologische middelen
6. Elke blootstelling in het verleden aan natalizumab of rituximab
7. Gebruik van een topische (rectale) behandeling met 5-ASA of corticosteroïde klysma's/zetpillen binnen 2 weken voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
8. Bewijs van of behandeling van een infectie met *C. difficile* binnen 60 dagen of ander darmpathogeen binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving
9. Noodzaak, op dit ogenblik of in de toekomst, voor een chirurgische interventie voor UC tijdens de studie
10. Voorgeschiedenis of bewijs van adenomateuze colonpoliepen die niet zijn verwijderd
11. Voorgeschiedenis of bewijs van dysplasie van het colonslijmvlies
12. Diagnose van colitis van Crohn of onbepaalde colitis; Exclusiecriteria wegens infectieziekte
 1. Chronische hepatitis B of C infectie
 2. Actieve of latente tuberculose, ongeacht de behandelingsvoorgeschiedenis, zoals aangetoond door een van de volgende punten:
 - a. Voorgeschiedenis van tuberculose
 - b. Een positieve diagnostische tuberculose (TB) test binnen een maand voorafgaand aan de inschrijving gedefinieerd als:
 - i. een positieve QuantiFERON®-test of 2 opeenvolgende onbepaalde QuantiFERON®-tests OF
 - ii. een tuberculine huidtestreactie ≥ 10 mm (≥ 5 mm bij patiënten die het equivalent toegediend krijgen van >15 mg/dag prednison).
 - c. Röntgenopname van de thorax binnen 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving waarbij actieve of latente longtuberculose niet kan worden uitgesloten
 3. Elke geïdentificeerde congenitale of verworven immunodeficiëntie (bv. algemene variabele immunodeficiëntie, humaan immunodeficiëntievirus [HIV] infectie, orgaantransplantatie)
 4. Elke levende vaccinatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, met uitzondering van het influenzavaccin
 5. Klinisch significante extra-intestinale infectie (bv. pneumonie, pyelonefritis) binnen 30

dagen voorafgaand aan de inschrijving; Algemene exclusiecriteria

1. Eerdere blootstelling aan MLN0002
2. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven of een positieve serumzwangerschapstest hebben tijdens de screeningperiode of een positieve urinezwangerschapstest op Dag 1 voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
3. Elke instabiele of ongecontroleerde cardiovasculaire, pulmonale, hepatische, renale, gastrointestinale, genito-urinaire, hematologische, stollingsgerelateerde, immunologische, endocriene/metabolische of andere medische aandoening die de studieresultaten volgens de onderzoeker kan beïnvloeden of de veiligheid van de patiënt in het gedrang kan brengen
4. Een chirurgische procedure hebben ondergaan waarbij algemene anesthesie vereist was binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of van plan zijn om een zware chirurgische ingreep te ondergaan tijdens de studieperiode
5. Een voorgeschiedenis van een kwaadaardige tumor, met uitzondering van de volgende: (a) adequaat behandelde niet-metastatische basaalcel-huidkanker; (b) elk ander type niet-melanoom huidkanker die adequaat is behandeld en niet is teruggekeerd gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de inschrijving; en (c) adequaat in situ behandelde baarmoederhalskanker die niet is teruggekeerd gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de inschrijving
6. Voorgeschiedenis van ernstige neurologische aandoeningen, waaronder beroerte, multiple sclerose, hersentumor of neurodegeneratieve aandoeningen
7. Positieve PML-checklist voor subjectieve symptomen vóór de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
8. Een van de volgende afwijkende laboratoriummetingen tijdens de screeningperiode:
 - a. Hemoglobinegehalte < 8 g/dl
 - b. WBC-telling $< 3 \times 10^9/l$
 - c. Lymfocytentelling $< 0,5 \times 10^9/l$
 - d. Bloedplaatjestelling $< 100 \times 10^9/l$ of $> 1200 \times 10^9/l$
 - e. Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $> 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
 - f. Alkalinefosfatase $> 3 \times$ ULN
 - g. Serumcreatinine $> 2 \times$ ULN
9. Huidige of recente voorgeschiedenis (binnen één jaar voorafgaand aan de inschrijving) van alcoholverslaving of druggebruik
10. Actieve psychiatrische problemen die de naleving van de studieprocedures volgens de onderzoeker kunnen beïnvloeden
11. Onvermogen om alle studiebezoeken af te leggen of zich te houden aan de studieprocedures

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-12-2009
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not Applicable
Generieke naam:	Vedolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2009

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2008-002782-32-NL
CCMO	NL25207.096.08