

Een gerandomiseerd, dubbelblind, voor de sponsor gedeblindeerd, placebo-gecontroleerd fase-2A-onderzoek met meervoudige doseringen ter beoordeling van de farmacodynamiek, farmacokinetiek en veiligheid van anrukinzumab bij patiënten met actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 24-05-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

De primaire doelstelling is het karakteriseren van de verandering in de farmacodynamische (FD) biomarker fecaal calprotectine tijdens behandeling met anrukinzumab. De secundaire doelstellingen zijn onder andere: * Karakterisering van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselulceratie en -perforatie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35786

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B2421003 - Anrukinzumab bij UC patiënten

Aandoening

- Maagdarmselulceratie en -perforatie

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa, Ontstekingsziekte van de darm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anrukinzumab, Colitis Ulcerosa, Fase 2a studie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fold change ten opzichte van baseline in fecaal calprotectine in week 14.

Opmerking: de *fold change* is gedefinieerd als (bepaling na behandeling) /

(bepaling op baseline). De procentuele verandering ten opzichte van baseline is

af te leiden uit de volgende vergelijking: procentuele verandering ten opzichte

van baseline = $100\% \times (\text{fold change} - 1)$

Secundaire uitkomstmaten

* De FK van anrukinzumab wordt beschreven aan de hand van gegevens die op vooraf gespecificeerde tijdstippen tot week 32 verkregen zijn. De

farmacokinetische parameters zoals AUC en halfwaardetijd worden geschat door middel van noncompartimentele analyse. Met de populatie-FK-analyse kan een schatting gemaakt worden van aanvullende parameters.

* De *fold change* ten opzichte van baseline in fecaal calprotectine in de weken 2, 4, 8 en 12.

* Totaal IL-13 (vrij IL-13 en IL-13-anrukinzumab-complex) gemeten op vooraf gespecificeerde tijdstippen tot 32 weken.

- * De frequenties van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen tijdens behandeling worden samengevat, evenals het percentage voortijdige beëindiging wegens bijwerkingen.
- * De frequentie van ADA*s en Nab*s, indien van toepassing, op vooraf gespecificeerde tijdpunten tot 32 weken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa (UC) is een chronische, recidiverende aandoening die gekenmerkt wordt door ontsteking en ulceratie van mucosa en submucosa van het colon. CU is een levenslange aandoening met ernstige gevolgen voor de kwaliteit van leven. Ondanks recente vorderingen in de behandeling blijft effectieve farmacologische therapie, die remissie induceert en in stand houdt, een on vervulde behoefte.

Het onderzoeksgeneesmiddel PF-05230917 (anrukinzumab) is een gehumaniseerd antilichaam dat menselijk IL-13 bindt en remt. De reden voor dit onderzoek naar anrukinzumab bij CU berust vooral op de verhoogde spiegels van IL-13-transcripts, die in rectumbiopsieën van CU-patiënten gevonden worden. Zie hoofdstuk 1 (Inleiding) van het protocol voor meer achtergrondinformatie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het karakteriseren van de verandering in de farmacodynamische (FD) biomarker fecaal calprotectine tijdens behandeling met anrukinzumab.

De secundaire doelstellingen zijn onder andere:

- * Karakterisering van het farmacokinetisch (FK)-profiel en bepaling van totaal IL-13 bij drie multiële oplopende IV-doseringen van anrukinzumab en placebo.
- * Bepaling van veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniteit van anrukinzumab bij patiënten met actieve CU.

De verkennende doelstellingen:

- * Bepaling van fecaal YKL-40 als FD-biomarker voor CU.
- * Onderzoek naar hs-CRP en fecaal lactoferrine bij patiënten met actieve CU tijdens behandeling met anrukinzumab.
- * De klinische werkzaamheid wordt onderzocht aan de hand van de Mayo-scores.
- * Bij patiënten die geen bezwaar hebben tegen het ondergaan van een

biopsieprocedure, worden biopsieën afgenomen en onderzocht op behandelingafhankelijke veranderingen in de mRNA-expressieniveaus van genen die een rol spelen bij CU en/of de IL-13-route.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2A, gerandomiseerd, dubbelblind, door de sponsor gedeblindeerd, placebogecontroleerd onderzoek naar de klinische werking en veiligheid van 3 multiële IV-doseringen (200, 400 en 600 mg) van anrukinzumab versus placebo. Aan het onderzoek zullen naar verwachting ongeveer 80 patiënten (20 patiënten per arm) met actieve CU uit ongeveer 70 centra deelnemen. Elke patiënt wordt willekeurig ingedeeld in 1 van 4 behandelarmen (3 actieve en 1 placebo) en gestratificeerd op grond van eventuele eerdere blootstelling aan immunosuppressiva en/of behandeling met TNFi. De behandeling in de hoogste dosisarm (600 mg) wordt uitgesteld totdat de veiligheid van de andere twee armen beoordeeld is (zie de rubrieken 5.1 en 9.7). De deelname van de patiënten aan dit onderzoek duurt ongeveer 38 weken en omvat een screeningsperiode van 6 weken, een behandelperiode van 14 weken en een follow-upperiode van 18 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de weken 0, 2, 4, 8, en 12 krijgen de patiënten een intraveneuze dosis studiemedicatie. Het onderzoeksgeneesmiddel PF-05230917 en het placebo worden geleverd door de sponsor. PF-05230917 wordt als steriele vloeistof bereid in doses van 200, 400, 600 mg of placebo.

Inschatting van belasting en risico

De bijwerkingen die in eerder verricht klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met astma, vaker voorkwamen bij anrukinzumab dan bij placebo zijn:

- * Bovenste luchtweginfecties (infecties van neus, keel, bovenste luchtwegen, verkoudheid)
- * Spier- en gewrichtspijn
- * Reacties op de injectieplaats (zwellings, jeuk, blauwe plekken)
- * Urineweginfecties (blaas- of nierontsteking).
- * Verhoogd creatinefosfokinase (afwijkende, verhoogde concentratie van spierenzymen)
- * Huiduitslag of huidirritatie
- * Wazig zien of irritatie van de ogen
- * Buikpijn, pijn in armen of benen, rug, oren, hals, keel of pijn op de injectieplaats
- * Koorts
- * Vermoeidheid of zwakte
- * Pijn op de borst

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

235 East 42nd street
New York, NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

235 East 42nd street
New York, NY 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)

- * Mannelijke en/of vrouwelijke patiënten die bij het ondertekenen van het toestemmingsformulier tussen 18 en 65 jaar oud zijn.
- * Positieve histologische diagnose colitis ulcerosa (CU). De brondocumentatie van de patiënt dient een biopsieverslag en rapportage over de ziekteduur en de omvang van de aandoening te bevatten (bijvoorbeeld proctosigmoïditis, linkszijdige colitis en pancolitis), bevestigd door eerder verrichte coloscopie. Als deze gegevens niet aanwezig zijn, dient een coloscopie met biopsie te worden verricht.

- * Diagnose van actieve CU, bevestigd in de screeningsperiode, met een Mayo-score * 4 en <10 punten en met een endoscopische subscore (vastgesteld met een flexibele sigmoidoscopie) van * 2 punten.
- * Alle vrouwen die zwanger kunnen worden (*women of childbearing potential* of WOCBP) moeten bij screening een negatieve serumzwangerschapstest en bij baseline een negatieve urinezwangerschapstest hebben.;Zie hoofdstuk 4.1 van het protocol voor een volledige beschrijving van alle criteria voor inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Colitis van onbepaalde etiologie, ischemische colitis, fulminante colitis en de ziekte van Crohn.
 - * Bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
 - * Positieve tuberculose-infectie of een voorgeschiedenis daarvan
 - * Actieve darminfecties
 - * Ontvanger van een orgaantransplantatie
 - * Patiënten die gelijktijdig ook met steroïden, immunosuppressiva of anti-TNF*s behandeld worden.
- Zie hoofdstuk 4.2 van het protocol voor een volledige beschrijving van alle criteria voor exclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	31-08-2011

Aantal proefpersonen: 10
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: Anrukinzumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2012
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	EUCTR2010-023762-49-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01284062
CCMO	NL36140.018.11