

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMG 827 bij proefpersonen met matige tot ernstige vormen van de ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 20-09-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMG 827 bij proefpersonen die lijden aan een matig-ernstige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aanmelding	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36256

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG 827 bij proefpersonen met matige/ernstige vormen van ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

M. Crohn, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 827, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 827 in vergelijking tot placebo, gemeten als de proportie van proefpersonen die in week 6 Crohn's Disease Activity Index (CDAI) remissie bereiken (* 150).

Secundaire uitkomstmaten

* beoordelen van de werkzaamheid van AMG 827, gemeten als de proportie van proefpersonen met een CDAI-respons (reductie vanaf uitgangspunt van * 100) in week 6

* beoordelen in week 6 van de verbetering ten opzichte van het uitgangspunt in CDAI

* beoordelen van het veiligheidsprofiel van AMG 827 op de korte termijn bij proefpersonen met de ziekte van Crohn

* karakteriseren van de farmacokinetische eigenschappen (PK) van AMG 827 bij proefpersonen met de ziekte van Crohn

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een chronische, inflammatoire aandoening van het maagdarmkanaal met relapsus en remissie van de verschijnselen, hoewel sommige patiënten een continu actieve ziekte vertonen. De oorzaak van de ziekte van Crohn is nog steeds niet bekend.

De ziekte van Crohn heeft een discontinu effect op het maagdarmkanaal van de mond tot de anus, maar de ziekte is meestal gelokaliseerd in zowel het ileum als het colon, alleen in de dunne darm of alleen in het colon. Crohn komt in alle leeftijdsgroepen voor met een hogere incidentie in de jongere populatie; er is geen opvallend verschil in voorkomen bij mannen of vrouwen. De incidentie van de ziekte van Crohn bij volwassenen is gemeld als ongeveer tot 8 per 100.000 persoonsjaren, met de hoogst gerapporteerde onset-incidenties bij volwassenen in Spanje (Saro Gismera et al, 2000), Zweden (Lapidus, 2006) en het Verenigd Koninkrijk (García Rodríguez et al, 2005).

Onderzoek toonde bij patiënten met de ziekte van Crohn een verhoogde mortaliteit (Duricova et al, 2009) en een negatief effect op het dagelijks leven aan.

Medische behandeling in de klinische praktijk maakt gebruik van aminosalicylaten, corticosteroïden, immunomodulatoren en antibiotica en biologische behandeling met voedingsondersteuning speelt ook een rol (Lichtenstein et al, 2009). Wanneer medische behandeling geen succes blijkt te hebben of bepaalde complicaties geeft, is chirurgie geïndiceerd. Vanwege therapeutische mislukkingen en ernstige bijwerkingen van de huidige therapieën, zijn alternatieven nodig.

AMG 827 is een volledig humaan IgG2 anti-interleukine-17 receptor (IL-17R) monoclonaal antilichaam dat zich selectief richt op humaan IL-17R en het IL-17-pad tegenwerkt. Het bindt zich met grote affiniteit aan humaan IL-17R en blokkeert de biologische activiteit van IL-17 (IL 17A), IL-17F en IL-25 (IL-17E).

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMG 827 bij proefpersonen die lijden aan een matig-ernstige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van AMG 827 (bij intraveneuze [IV] infusiedoses van 210, 350 of 700 mg) in vergelijking tot placebo, gemeten aan de hand van de proportie van proefpersonen in remissie (CDAI $\leq$ 150) in week 6. Nadat alle screeningsbeoordelingen zijn uitgevoerd en nadat is voldaan aan alle inclusievoorwaarden, worden de proefpersonen willekeurig verdeeld volgens een 1:1:1:1 ratio voor het via IV infusie ontvangen van AMG 827-doseringen van 210 mg, 350 mg of 700 mg, of placebo op het uitgangspunt en in week 4. De

randomisering wordt gestratificeerd om een behandelingsbalans in het subonderzoek naar de farmacokinetische gegevens (PK) te garanderen. De proefpersonen worden tot en met week 12 gevolgd voor beoordeling van de veiligheid en het aanhouden van de respons.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen ontvangen op dag 1 en in week 4 AMG 827 in doses van 210 mg, 350 mg of 700 mg of een overeenkomend placebo (gerandomiseerd volgens een 1:1:1:1 verdeling op het uitgangspuntbezoek). De onderzoeksmedicatie zal als een intraveneuze infusie voor een duur van ten minste 30 minuten worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Na screening zal de patiënt nog 6 maal naar het ziekenhuis moeten komen. De geschatte gemiddelde duur van één bezoek is ca. 2 uur. Proefpersonen die participeren in de PK substudie (60 van de 216 wereldwijd) dienen 3 extra (zeer korte) bezoeken af te leggen voor bloedafnames. Indien tijdens week 2 ANC is <1500 cells uL, moet de proefpersoon een extra bezoek afleggen aan het ziekenhuis voor een extra bloedafname. Risico's van deelname zijn gering. Het infuus met AMG 827 of placebo en de bloedafnames brengen risico's met zich mee. Echter, toediening van studiemedicatie en afnemen van bloed zal alleen worden gedaan door geschoold en ervaren personeel, waarmee deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt. Indien een proefpersoon PPD positief is en er is geen thoraxfoto in de 3 maanden voor eerste toediening van de studiemedicatie, moet een thoraxfoto worden gemaakt. Echter, de stralenbelasting hierbij is zeer gering (0.1 mSv). AMG 827 is een experimenteel geneesmiddel. De patiënt kan last hebben van bijwerkingen die zijn genoemd in het antwoord van vraag E9; bovendien kunnen er bijwerkingen optreden die nu nog niet bekend zijn. De patiënten die AMG 827 ontvangen, kunnen baat hebben bij de behandeling, wat kan resulteren in een (snellere) remissie.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
4800 DH Breda
Nederland

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
4800 DH Breda
Nederland

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)

4.1.2 Proefpersoon is * 18 and * 65 jaar oud op het moment van de screening.

4.1.3 Proefpersoon heeft minimaal zes maanden voor het beginnen met het IP (onderzoeksgeneesmiddel) de diagnose ziekte van Crohn in ileum alleen of in ileum en colon of alleen in colon gekregen.

4.1.4 De proefpersoon heeft een matig tot ernstig actieve vorm van de ziekte van Crohn, gedefinieerd door de CDAI-score * 250 en * 450 op het uitgangspunt.

4.1.5 Bij de proefpersoon wordt bewijs aangetroffen van een actieve ontsteking, gedemonstreerd door minimaal een van de volgende factoren:

- * Endoscopische aanwijzingen voor een ontsteking binnen 12 weken voor het beginnen met het IP (onderzoeksgeneesmiddel)

- * Een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) op het moment van screening (> ULN bepaald door centraal laboratorium)

- * Een beoordeling fecaal calprotectine die indicatief is voor een actieve ontsteking op het moment van screening (> ULN bepaald door centraal laboratorium).

4.1.6 De proefpersonen kunnen de volgende behandelingen ontvangen maar dezelfde dosis moet gegeven blijven worden zoals hieronder aangegeven:

- * 5-aminosalicylaten, indien een stabiele dosering gedurende * 2 weken voor het beginnen met IP

- * Prednison of equivalent tot aan 20 mg/dag, indien een stabiele dosering gedurende * 2

weken voor het beginnen met IP

* Budesonide (tot aan 6 mg/dag), indien een stabiele dosering gedurende * 2 weken voor het beginnen met IP

* Azathioprine, indien een stabiele dosering gedurende * 8 weken voor het beginnen met IP

* 6-mercaptopurine, indien stabiele doseringen gedurende * 8 weken voor het beginnen met IP

* Methotrexaat, indien stabiele doseringen gedurende * 8 weken voor het beginnen met IP

* Orale antibiotica voor de ziekte van Crohn, indien een stabiele dosering gedurende * 2 weken voor het beginnen met IP.

4.1.7 De proefpersoon test tijdens de screening negatief voor hepatitis-B oppervlakte-antigeen, hepatitis C-antilichamen en humaan immunodeficiëntievirus.

4.1.9 De proefpersoon heeft binnen 4 weken vóór het beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel een negatieve test voor de gezuiverde proteïne-afgeleide (PPD; tuberculine) ondergaan. Tuberculine-huidtesten worden als positief beschouwd wanneer deze op 48 tot 72 uur nadat de test is geplaatst * 5 mm induratie geven. Proefpersonen met een positieve tuberculine-huidtest (indien * 14 mm induratie) mogen meedoen als zij voldoen aan alle volgende voorwaarden:

* een anamnese met de Bacillus Calmette-Guerin-vaccinatie met in het laatste jaar een negatieve Quantiferon-test

* geen symptomen in het tuberculose-worksheet

* een negatieve röntgenfoto van de borst

Opmerking: proefpersonen met een anamnese van een positieve PPD kunnen een herhalings-PPD weigeren en mogen als bovenstaand blijven screenen voor tuberculose als er een anamnese bestaat van de Bacillus Calmette-Guerin-vaccinatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ziektespecifieke criteria

4.2.1 De proefpersoon heeft het dunne-darmsyndroom (gedefinieerd als syndroom waarvoor orale of parenterale bijvoeding of totale voeding vereist is om een stabiel lichaamsgewicht te behouden of waarvoor meer dan 100 cm resectie van de dunne darm nodig is).

4.2.2 De proefpersoon heeft een vernauwing met obstructieve symptomen gehad binnen 3 maanden voor het beginnen met de onderzoeksmedicatie.

4.2.3 De proefpersoon heeft binnen 12 weken voor het beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel een darmoperatie ondergaan.

4.2.4 De proefpersoon heeft een ileostomie en/of colostomie ondergaan.

4.2.5 De proefpersoon heeft een maag- of darmpouch

4.2.6 De proefpersoon heeft ulceratieve colitis.

4.2.7 De proefpersoon vertoont aanwijzingen voor een geïnfecteerd abces.

4.2.8 De proefpersoon lijdt gedurende de 6 maanden voorafgaand aan het beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel aan darmperforatie of vertoont aanwijzingen van een non-inflammatoire obstructie.

4.2.9 De proefpersoon heeft bij de screening feces die positief is voor C. Difficile-toxine.

Overige medische aandoeningen

4.2.14 De proefpersoon lijdt aan een of meer significante gelijktijdig voorkomende medische aandoeningen, waaronder:

- * Diagnose diabetes type 1
- * Hemoglobine A1c > 8.0 bij proefpersonen met diabetes type 2
- * Matige tot ernstige vorm van hartfalen (New York Heart Association klasse III of IV)
- * Myocardinfarct of instabiele angina pectoris binnen de 12 maanden voorafgaand aan het starten met de onderzoeksmedicatie
- * Hypertensie die niet onder controle is, gedefinieerd als bloeddruk in rust van * 150/90 mmHg voorafgaand aan het starten met het onderzoeksgeneesmiddel (bevestigd door een herhaalde meting)
- * Een ernstige chronische longaandoening (waarvoor bijvoorbeeld zuurstoftherapie noodzakelijk is)
- * Een belangrijke chronische inflammatoire aandoening of een aandoening van het bindweefsel (bijvoorbeeld reumatoïde arthritis, psoriasis, systemische lupus erythematosus)
- * Actieve kwaadaardige tumor, waaronder aanwijzingen voor cutaan basaalcel- of epitheelcelcarcinoom of melanoom, of een anamnese van kanker (behalve in situ met succes behandelde cervixkanker, of huidkanker van epitheelcellen of basaalcellen).
- * Serum direct bilirubine * 1.5x ULN
- * Hemoglobine < 10 g/dL
- * Trombocytentelling van < 125.000 cellen/mm³
- * Witte bloedcellen telling van < 3000 cellen/mm³
- * Absolute neutrofielen telling van < 2000 cellen/mm³
- * Creatinineklaring van < 50 ml/min (Cockcroft-Gault formule, berekende waarde die aan de locaties dient te worden gegeven).

Washouts en niet-toegestane geneesmiddelen

4.2.19 De proefpersoon heeft binnen 1 jaar voorafgaand aan het starten met IP Tysabri (natalizumab) gebruikt.

4.2.21 De proefpersoon heeft binnen 8 weken voorafgaand aan het starten met het onderzoeksproduct een anti-TNF-middel ontvangen.

4.2.22 De proefpersoon heeft binnen 2 weken voorafgaand aan het beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel een steroïdenklysma ontvangen.

4.2.23 De proefpersoon heeft binnen 4 weken voorafgaand aan het beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel cyclosporine, mycofenolaat mofetil, sirolimus (rapamycin), thalidomide of tacrolimus ontvangen.

4.2.24 De proefpersoon heeft chronisch verdovende middelen gebruikt om andere redenen dan diarree.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-03-2011
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Nog niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
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	EUCTR2010-019544-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01150890
CCMO	NL33509.029.10