

Multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen in fase 2 voor de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met ustekinumab of golimumab bij proefpersonen met chronische sarcoïdose

Gepubliceerd: 29-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling is de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van behandeling met ustekinumab of golimumab bij proefpersonen met chronische sarcoïdose met aantasting van de longen ondanks een lopende therapie. De hoofddoelstellingen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36553

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1275148SCD2001

Aandoening

- Overige aandoening
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
- Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

ziekte van Besnier-Boeck; sarcoïdose

Aandoening

Sarcoïdose is een systeemziekte, gekenmerkt door granulomen.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Centocor Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische sarcoïdose, CNTO 1275 / Ustekinumab, CNTO 148 / Golimumab, Veiligheid en werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering ten opzichte van baseline in voorspeld percentage FVC in week 16 in de primaire populatie. Twee populaties (primaire en secundaire populaties) worden in aanmerking genomen voor analyse.

Deze 2 populaties omvatten 3 strata:

- Stratum 1:

Patiënten met aantasting van de longen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor de primaire populatie, maar zonder aantasting van de huid die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor de secundaire populatie,

- Stratum 2:

Patiënten met aantasting van de huid die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor de secundaire populatie, maar zonder aantasting van de longen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor de primaire populatie, en

- Stratum 3:

Patiënten met aantasting van zowel de longen als de huid die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor zowel de primaire als secundaire populaties.

De primaire populatie omvat 135 patiënten of meer en omvat stratum 1 en stratum

3. De secundaire populatie omvat 45 patiënten of meer en omvat stratum 2 en stratum 3. De secundaire populatie kan patiënten omvatten met aantasting van de longen die niet voldoen aan de criteria voor de primaire populatie. De primaire populatie kan ook patiënten omvatten met aantasting van de huid die niet voldoen aan de criteria voor de secundaire populatie

Secundaire uitkomstmaten

De voornaamste secundaire eindpunten in volgorde van belang worden hieronder gegeven:

1. Verandering ten opzichte van baseline in 6MWD in week 28 in de primaire populatie
2. Verandering ten opzichte van baseline in SGRQ in week 28 in de primaire populatie
3. Verhouding van SPGA responders in week 28 in de secundaire populatie
4. Verandering ten opzichte van baseline in FVC in week 28 in de primaire populatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is voldoende bewijs dat IL 12/23 en TNF alfa een belangrijke rol spelen in de opstart en het onderhouden van de pathofysiologie van sarcoidose. Het

belangrijkste doel van dit onderzoek is om vast te stellen of remming van IL 12/23 en/of TNF alfa invloed hebben op de klinische ziekteverloop. Hiertoe worden ustekinumab en golimumab direct vergeleken met placebo in een en dezelfde studie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van behandeling met ustekinumab of golimumab bij proefpersonen met chronische sarcoïdose met aantasting van de longen ondanks een lopende therapie.

De hoofddoelstellingen zijn:

1. evaluatie van de veiligheid van ustekinumab of golimumab bij proefpersonen met chronische sarcoïdose met aantasting van de longen en/of huid
2. evaluatie van de werkzaamheid van ustekinumab of golimumab voor de verbetering van de symptomen, functionele capaciteit en door de patiënt gemelde resultaten in week 28 bij proefpersonen met chronische longsarcoïdose die symptomatisch zijn ondanks een lopende behandeling
3. evaluatie van de werkzaamheid van ustekinumab of golimumab voor de verbetering van door de patiënt gemelde resultaten in week 28 bij proefpersonen met huidsymptomen van chronische sarcoïdose die symptomatisch zijn ondanks een lopende behandeling
4. evaluatie van de mogelijkheid om OCS af te bouwen bij proefpersonen met chronische long- en/of huidsarcoïdose die symptomatisch zijn ondanks een lopende behandeling met OCS
5. evaluatie van de farmacodynamiek (PD) en farmacokinetiek (PK) van ustekinumab of golimumab bij proefpersonen met chronische sarcoïdose met aantasting van de longen en/of huid

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 3 parallelle armen in fase 2 voor de vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab of golimumab (toegediend als individuele behandelingen naast de lopende therapie) vergeleken met placebo bij proefpersonen met chronische sarcoïdose met aantasting van de longen en/of huid die symptomatisch zijn ondanks de lopende therapie.

Het onderzoek zal ongeveer 44 weken duren (een dubbelblinde werkzaamheidsfase van 16 weken, een steroïdenafbouwfase van 12 weken, en een nabehandelingsfase van 16 weken).

De patiënten krijgen het onderzoeksmiddel om de 4 weken tot week 24 subcutaan (SC) toegediend.

Het primaire eindpunt (verandering t.o.v. baseline in percentage voorspelde vitale capaciteit bij geforceerde expiratie [FVC]) zal worden geëvalueerd in de primaire populatie in week 16.

Voor de patiënten die een achtergrondbehandeling krijgen met OCS zal deze therapie op een stabiel peil gehouden worden tot week 16, gevolgd door een afbouw van de dosis OCS over de volgende 12 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria worden willekeurig in een verhouding van 1:1:1 toegewezen aan 1 van de 3 behandelingsgroepen: Groep 1 (n = 60): placebo SC in weken 0, 4, 8, 12, 16, 20, en 24 Groep 2 (n = 60): ustekinumab 180 mg SC in week 0; 90 mg SC in weken 8, 16, en 24 met placebo SC in weken 4, 12, en 20 Groep 3 (n = 60): golimumab 200 mg SC in week 0; 100 mg SC in weken 4, 8, 12, 16, 20, en 24

Inschatting van belasting en risico

De patient ondergaat de volgende onderzoeken:

- Vragenlijsten
- Bloed afname
- Vitale parameter metingen
- Medisch onderzoek
- Longfunctie testen
- 6 minuten wandeltest
- ECG
- Röntgenfoto van de borstkas
- Huidponsbiopsie
- Foto van huidlaesies
- Injectie met onderzoeksmiddel

Mogelijke bijwerking van de onderzoeksmedicatie kunnen zijn:

Infecties, tuberculose, maligniteit, allergische reacties al dan niet op de aanprikplaats, abnormale leverwaarden, symptomen van het hart- en vaatstelsel, zenuwstelselaandoeningen, abnormale bloedwaarden, pustulaire psoriasis.

Ten gevolge van de bekende mogelijk ernstige bijwerkingen van langetermijn steroïdegebruik, zoals het geval bij de behandeling van sarcoidose, is een belangrijk klinisch doel de steroïde dosis naar de laagste effectieve dosering te verlagen. Alternatieve behandelingen zoals methotrexate, azathioprine (AZA) en leflunomide worden geassocieerd met aanzienlijke langetermijntoxiciteit en onzekere en/of niet bewezen doeltreffendheid.

Aangezien er belangrijk bewijs is dat zowel IL 12/23 als TNF alfa een belangrijke rol spelen in zowel de opstart als onderhoud van de pathofysiologie van sarcoidosis, is deze studie ontworpen om vast te stellen of remming van IL 12/23 en/of TNF alfa effect op het klinisch verloop van de ziekte zullen hebben.

Tot op heden hebben er geen klinische studies met ustekinumab of golimumab in sarcoidosis plaatsgevonden.

Echter, klinische ervaring met het monoklonaal antilichaam anti-TNF, infliximab en meerdere caserapporten stellen voor dat golimumab mogelijk doeltreffend in de behandeling van ernstige chronische sarcoidosis zal zijn. De evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van ustekinumab of golimumab in de behandeling van sarcoidosis in de voorgestelde studie is dus verantwoord, gebaseerd op de vergelijking van risico's en voordelen gezien in andere indicaties tot op heden.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
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. Leeftijd tussen de 18 en 85 jaar
2. Histologisch bewezen sarcoïdose met een begin datum van 2 of meer jaar voor screening met minimaal 1 van de volgende:
 - a. longsarcoïdose gedefinieerd als:
 - 1) Diagnose van sarcoïdose met bewijs van long parachym ziekte EN
 - 2) FVC tussen de 45 en 80% van de voorspelde normaal waarde op screening EN
 - 3) MRC dyspneu score van meer dan 2 op screening EN
 - 4) 6-minuten wandeltest tussen 100-550 meter EN
 - 5) 15 % of minder absolute verandering in percentage voorspelde FVC op de week 0 visite vergeleken met de screenings visite;EN/OF:
 - b. huidsarcoïdose gedefinieerd als:
 - 1) Actieve chronische huid laesies voor 3 maanden of meer al dan niet in het gezicht of elders op het lichaam, niet verbeterd op huidige systemische en/of lokale therapie
 - 2) Met:
 - 1 laesie van 2 of meer cm in de langste dimensie OF
 - meerdere (3 of meer) laesies met tenminste 1 laesie met als langste dimensie 1 cm of meer EN
 - 3) een SPGA score van 2 of meer op screening;3. Onder behandeling met orale corticosteroïden (10 mg of meer per dag prednison) en/of 1 of meer immuunmodulatoren voor 3 of meer maanden voor screening. Waarvan 4 of meer weken voor screening op een stabiele dosering. Proefpersonen onder behandeling met orale corticosteroïden, dient de dosering 25 mg of minder te zijn op de screeningsvisite.;Dit is een selectie uit de inclusiecriteria zoals te vinden op pagina 31 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van een andere significante luchtwegaandoening dan sarcoïdose die volgens het oordeel van de investigator de evaluatie van de respons op de behandeling zal beïnvloeden.
2. Een rookverleden van 20 of meer pack years
3. Eerdere behandeld met een middel gericht op het reduceren van TNF α binnen 6 maanden of 5 half-lives van het middel voor de screeningsvisite. Na deze periode kunnen proefpersonen geïnccludeerd worden, enkel informatie over de eerdere behandeling met het anti TNF α middel zal gedocumenteerd worden.
4. Eerder behandeld met cyclophosphamide.
5. Binnen 3 maanden voor de screeningsvisite behandeld met locale therapie, of binnen 1 maand voor de screening behandeld met topische crèmes voor de behandeling van huidsarcoidose laesies,
6. Eerder (allergische) reactie(s) gehad geassocieerd met de behandeling met monoklonale antilichamen of fragmenten.
7. Een anafylactische reactie gehad op latex.

8. Heeft klinisch significante longhypertensie en behandeld met vasodilatoire therapie.
9. Meegedaan aan de acute fase van een longrehabilitatie programma binnen 4 weken van de screeningsvisite of geplande deelname hieraan gedurende het onderzoek
10. Een bijkomende diagnose of geschiedenis van chronisch hartfalen, inclusief medisch gecontroleerde CHF en ernstig rechtzijdig hartfalen.
11. Huidige tekenen of symptomen van een infectie of geschiedenis met een ernstige infectie, inclusief een infectie met hospitalisatie of IV antibiotica, 3 maanden voor screening.
12. Een verleden met latente of actieve granulomateuse infectie voor screening (inclusief tuberculose en aspergillus).
13. Een verleden met bekende demylerende ziekte, zoals multiple sclerose.
14. Heeft een bekende maligniteit of verleden van maligniteit (uitgezonderd behandelde basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma in situ van de huid or cervical carcinoma in situ zonder terugkering in de 5 jaar voor screening.
15. Verleden van lymfoproliferatieve ziekte.
16. Momenteel op de longtransplantatielijst
17. Een orgaantransplantatie ondergaan, met uitzondering van een cornea-transplantatie meer dan 3 maanden voor screening.;Dit is een selectie uit de exclusiecriteria zoals te vinden op pagina 33 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-05-2010
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simponi
Generieke naam:	Golimumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stelara
Generieke naam:	Ustekinumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2009-010714-30-NL
CCMO	NL28640.078.09