

Bepaling van de veiligheid en effectiviteit van de behandeling met AMG 827 bij patiënten met de ziekte van Crohn op de lange termijn

Gepubliceerd: 27-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

1.1 Veiligheid Beoordelen van de veiligheid van langdurige blootstelling met AMG 827 bij proefpersonen met de ziekte van Crohn 1.2 Werkzaamheid * Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 827 zoals gemeten door de Harvey-Bradshaw Index (HBI) en de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36733

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn met AMG 827

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

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

Veiligheidseindpunten

- * Bijwerkingen
- * Verandering in laboratoriumparameters (hematologie-, chemie- en urineanalyseprofielen) en vitale functies

Werkzaamheidseindpunten

- * HBI respons (vermindering van * 3 vanaf de uitgangswaarde van 20090072) en remissie (HBI * 4) bij alle gemeten tijdpunten voor alle proefpersonen, voor proefpersonen met respons op baseline van 20100008, en voor proefpersonen in remissie op baseline van 20100008
- * CDAI respons (vermindering van * 100 vanaf de uitgangswaarde van 20090072) en remissie (CDAI * 150) op alle gemeten tijdpunten voor alle proefpersonen, voor proefpersonen met een respons op baseline van 20100008, en voor proefpersonen in remissie op baseline van 20100008
- * HBI en verandering in HBI op alle gemeten tijdpunten
- * CDAI en verandering in CDAI op alle gemeten tijdpunten
- * Tijd tot verlies van HBI remissie of CDAI remissie onder proefpersonen met remissie op baseline van 20100008
- * Tijd tot verlies van HBI respons of CDAI respons onder proefpersonen met remissie op baseline van 20100008
- * Tijd tot verlies van HBI respons of CDAI respons onder proefpersonen met

respons op baseline van 20100008

Andere eindpunten

- * EQ-5D en verandering van baseline in EQ-5D en alle gemeten tijdstippen
- * CRP op alle gemeten tijdstippen
- * Anti-AMG 827 antilichamen
- * Farmacokinetische parameters (bijvoorbeeld, C_{min})

Secundaire uitkomstmaten

NAP

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een chronisch terugkerende ontstekingsziekte van het maag-darmkanaal, hoewel er patiënten zijn bij wie de ziekte voortdurend actief is. De oorzaak van de ziekte van Crohn blijft onbekend.

De ziekte van Crohn treft van tijd tot tijd het maagdarmkanaal van maag tot anus, maar de ziekte is voornamelijk gelokaliseerd in de ileus en het colon, alleen in de dunne darm of alleen in het colon. De ziekte van Crohn treedt op in alle leeftijdsgroepen, met een hogere incidentie bij de jongere populatie; er is geen duidelijk verschil tussen mannen en vrouwen. De incidenties van de ziekte van Crohn bij volwassenen is gerapporteerd als tot ongeveer 8 op de 100.000 personen per jaar, met de hoogste gemelde incidenties van ontstaan bij volwassenen in Spanje (Saro Gismera et al, 2000), Zweden (Lapidus et al, 2006), en het Verenigd Koninkrijk (García Rodríguez et al, 2005).

In studies is verhoogde mortaliteit gebleken bij patiënten met de ziekte van Crohn (Duricova et al, 2009), alsmede een negatieve impact op hun dagelijks leven.

De medische behandeling die in de klinische praktijk wordt gebruikt, omvat aminosalicylaten, corticosteroïden, immunomodulatoren, antibiotica en biologische therapieën; ook voedingsondersteuning speelt een rol (Lichtenstein et al, 2009). Als medische behandeling geen succes heeft of gepaard gaat met bepaalde complicaties, is chirurgie geïndiceerd. Als gevolg van therapeutisch falen en ernstige bijwerkingen van huidige therapieën zijn alternatieven nodig. De klinische hypothese in deze studie is dat AMG 827 goed wordt verdragen bij uitgebreide dosering gedurende tot 132 weken (ongeveer 2,5 jaar).

Doel van het onderzoek

1.1 Veiligheid

Beoordelen van de veiligheid van langdurige blootstelling met AMG 827 bij proefpersonen met de ziekte van Crohn

1.2 Werkzaamheid

- * Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 827 zoals gemeten door de Harvey-Bradshaw Index (HBI) en de Crohn's Disease Activity Index (CDAI)
 - * Beoordelen van de handhaving van het effect zoals gemeten door de HBI en CDAI
- Werkzaamheidsanalyses zullen de uitgangswaarde van studie 20090072 gebruiken voor primaire analyses maar zullen ook veranderingen vanaf de uitgangswaarden onderzoeken van 20100008.

1.3 Overige

- * Beoordelen van de verandering van EQ-5D vanaf de uitgangswaarde op alle gemeten tijdpunten
- * Bepalen van de proportie proefpersonen die anti-AMG 827 antilichamen ontwikkelt
- * Beoordelen van het effect van behandeling op ontstekingsmarkers (C-reactief eiwit [CRP]) op tijdpunten gemeten na de uitgangssituatie
- * Beoordelen van de farmacogenetische eigenschappen van AMG 827 met langdurige toediening

Onderzoeksopzet

Deze studie is een open-label extensie van fase 2 studie 20090072 bij proefpersonen met de ziekte van Crohn. Alle proefpersonen krijgen 350 mg AMG 827 intraveneus elke 4 weken. De proefpersonen zullen ca. 132 weken participeren in de studie totdat de onderzoeker aanraadt om te stoppen, omdat Amgen aanraadt te stoppen, totdat de proefpersoon besluit te stoppen om welke reden dan ook of totdat er een administratieve beslissing wordt genomen om de studie te stoppen voor welke reden dan ook, inclusief maar niet gelimiteerd tot geen bewijs of onvoldoende aangetoonde effectiviteit in studie 20090072.

Onderzoeksproduct en/of interventie

350 mg AMG 827 wordt intraveneus toegediend op dag 1 en om de 4 weken daarna (week 4, 8, 12, etc). Elke dosering zal bestaan uit 5 vials AMG 827.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen moeten de eerste 10 weken elke 2 weken en daarna elke 4 weken naar het ziekenhuis komen. Sommige proefpersonen moeten een PPD test ondergaan. Voor de PPD test is een SC injectie noodzakelijk. Er zijn extra bloedafnames indien een proefpersoon een positieve bloedtest heeft op antilichamen tegen AMG 827 (tot een negatief resultaat). Indien ANC <1500 cells/uL is, zijn mogelijk extra bloedafnames noodzakelijk. De onderzoeksmedicatie wordt toegediend via

een infuus van tenminste 30 min. Mogelijk moet een quantiferontest worden gedaan, waarvoor ook een extra bloedafname is vereist. De belasting en de risico's voor de proefpersonen zijn gering. Toediening van de onderzoeksmedicatie, de injectie voor de PPD test en quantiferon test (indien van toepassing) en de bloedafnames zullen alleen worden gedaan door ervaren en geschoold personeel. Toediening van de onderzoeksmedicatie zal altijd plaatsvinden onder supervisie van de hoofdonderzoeker of een sub onderzoeker. Als een proefpersoon een positieve bloedtest heeft op antilichamen tegen AMG 827 gedurende de studie, kan de proefpersoon worden gevraagd om nog een of meerdere malen naar het ziekenhuis terug te komen voor bloedonderzoek totdat de proefpersoon geen positief onderzoeksresultaat meer heeft. Dit betekent extra bloedafnames.

Indien tijdens week 2, 6 of 10 $ANC < 1500$ cells/uL, is een nieuwe CBC noodzakelijk in week 3, 7 of 11; dat betekent een extra bloedafname van ca. 2 mL.

AMG 827 wordt toegediend op dag 1 (baseline), week 4 en elke 4 weken daarna. de dosis van AMG 827 (70 mg per mL verpakt in 1 mL vials voor eenmalig gebruik) zullen worden toegediend door een IV infuus. Voor elke dosering worden 5 vials gebruikt met AMG 827. Proefpersonen ontvangen 350 mg AMG 827 per infuus.

Als de proefpersoon participeert tot en met het laatste bezoek, zijn er 37 bezoeken van gemiddeld 2 uur elk en 38 bloedafnames (per keer ca. 13 mL).

De infusies met AMG 827 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.

De toediening van elk onderzoeksproduct houdt een algemeen risico op bijwerkingen in. Omdat AMG 827 een onderzoeksproduct is, zijn niet alle mogelijke bijwerkingen bij de mens bekend. Er is altijd een mogelijkheid van een allergische reactie op een geneesmiddel.

De bijwerkingen zijn gemeld na gebruik van AMG 827: roodheid op de injectieplaats, jeuk of algemene reactie, hoofdpijn.

Neutropenie is gezien bij laboratoriumtests voor een aantal proefpersonen bij AMG 827 studies.

Het is mogelijk dat de proefpersonen na het krijgen van AMG 827 antilichamen aanmaken tegen AMG 827.

De proefpersonen worden gevraagd om vagenlijsten in te vullen (HBI en EQ-5D) en een dagboek bij te houden, volgens de flowchart op pagina 54 van het protocol. De CDAl zal door betrokken medewerkers worden ingevuld; de patiënt zal hiervoor worden geïnterviewd.

Alle patiënten krijgen AMG 827 en kunnen baat hebben van de behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
4800DH Breda
Nederland

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
4800DH 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)

4.1.1 De proefpersoon was gerandomiseerd in studie 20090072 en voltooide de week 12 beoordeling.

4.1.2 De proefpersoon heeft de beoordeling in week 12 in studie 20090072 voltooid niet langer dan 1 jaar voorafgaand aan het geplande eerste bezoek voor AMG 827 in 20100008.

4.1.5 Voor proefpersonen met * 3 maanden tussen het bezoek in week 12 van 20090072 en de geplande eerste dosis van AMG 827 in 20100008: Indien testen klinisch geïndiceerd is naar de mening van de onderzoeker (bijv. vanwege bekende recente blootstelling), heeft de

proefpersoon een negatieve test op hepatitis B, hepatitis C, en/of human immunodeficiency virus (HIV).

4.1.8 Voor proefpersonen met * 3 maanden tussen het bezoek in week 12 van 20090072 en de geplande eerste dosis van AMG 827 in 20100008, indien klinisch geïndiceerd volgens de mening van de onderzoeker (bijv. vanwege bekende recente blootstelling):

* Als de proefpersoon met 20090072 is gestart met een negatieve purified protein derivative (PPD) test: de proefpersoon moet een negatieve PPD test hebben binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande eerste dosis AMG 827. Tuberculine huidtests moeten als positief worden beschouwd als ze een induratie hebben groter dan of gelijk aan 5 mm 48-72 uur na de test.

* Als de proefpersoon met 20090072 is gestart met een positieve PPD: de proefpersoon moet een negatieve Quantiferon test hebben binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande eerste dosis AMG 827.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

AMG 827 specifieke criteria

4.2.1 De proefpersoon heeft een ernstige bijwerking gemeld tijdens studie 20090072 en deze wordt beschouwd als gerelateerd aan het onderzoeksproduct.

Andere medische aandoeningen

4.2.4 De proefpersoon ervaart momenteel een infectie volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Effects grade 2 (indien orale medicatie nodig is) of hoger. De proefpersoon komt niet in aanmerking tot de infectie is verdwenen.

4.2.5 De proefpersoon heeft binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis AMG 827 in 20100008 een ernstige infectie, die wordt gedefinieerd als een infectie waarvoor ziekenhuisopname of intraveneuze antibiotica noodzakelijk is.

4.2.6 Voor proefpersonen met * 3 maanden tussen het bezoek in week 12 van 20090072 en de geplande eerste dosis van AMG 827 in 20100008: De proefpersoon heeft binnen de 12 maanden voorafgaand aan de screening terugkerende of chronische infecties die zijn gedefinieerd als * 3 infecties waarvoor antimicrobiële behandeling nodig.

4.2.7 De proefpersoon lijdt aan een significante gelijktijdig voorkomende medische aandoening, waaronder:

* Type 1 diabetes

* Ongecontroleerde type 2 diabetes

* Matig tot ernstig hartfalen (New York Heart Association class III of IV)

* Myocardinfarct in het afgelopen jaar

* Huidige of eerdere instabiele angina pectoris binnen het voorafgaande jaar

* Hypertensie die niet onder controle is, gedefinieerd als bloeddruk in rust van * 150/90 mmHg voorafgaand aan het starten met het onderzoeksproduct (bevestigd door een herhaalde meting)

* Ernstige chronische longziekte (waarvoor bijv. zuurstoftherapie noodzakelijk is)

* Een ernstige chronische inflammatoire aandoening of een aandoening van het bindweefsel anders dan de ziekte van Crohn (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, psoriasis)

* Actieve kwaadaardige tumor, waaronder aanwijzingen voor cutaan basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom of melanoom.

* Kanker in de anamnese (behalve met succes behandelde cervixkanker in situ of plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom).

Afwijkende laboratoriumuitslagen

4.2.8 Voor proefpersonen met > 4 weken tussen het bezoek in week 12 van 20090072 en de geplande eerste dosis van AMG 827 in 20100008, die afwijkende laboratoriumuitslagen hebben bij de screening, waaronder:

- Verhoogde aspartaat-aminotransferase of alanine-aminotransferase (> 2 maal de bovengrens van normaal)
- Serum direct bilirubine * 1,5x de bovengrens van normaal
- Hemoglobine < 10 g/dl
- Hemoglobine A1c > 8,0 (voor proefpersonen met type 2 diabetes)
- Trombocytentelling < 125.000 cellen/mm³
- Witte bloedcellen telling van < 3000 cellen/mm³
- Absolute neutrofielentelling van < 2000 cellen/mm³
- Creatinineklaring van < 50 ml/min (Cockcroft-Gault formule, centrale lab zal de waarde berekenen en aan de locaties doorgeven).

Washouts en niet-toegestane geneesmiddelen

4.2.9 De proefpersoon heeft Tysabri (natalizumab) gebruikt na studie 20090072.

4.2.10 De proefpersoon heeft een anti-tumor necrose factor stof gekregen binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis AMG 827 in 20100008.

4.2.11 De proefpersoon heeft een andere commercieel verkrijgbare biologische stof (bijv. ustekinumab) gekregen binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis AMG 827 in 20100008.

4.2.12 De proefpersoon heeft een onderzoeksmiddel (anders dan AMG 827) gekregen, een onderzoeksprocedure ondergaan of deelgenomen aan een studie naar een onderzoekshulpmiddel na studie 20090072.

4.2.13 De proefpersoon heeft levende vaccins toegediend gekregen binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis AMG 827 in 20100008.

4.2.14 De proefpersoon heeft cyclosporine, mycofenolaat mofetil, sirolimus (rapamycine), thalidomide of tacrolimus toegediend gekregen binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis AMG 827 in 20100008.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-05-2011
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: 27-12-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2011
Soort: Amendement

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	EUCTR2010-020881-53-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01199302
CCMO	NL34697.029.10