

Multicenter, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, dosisbepalende studie in fase 2 voor het evalueren van de werkzaamheid en de veiligheid van intraveneus toegediend CNTO 888 bij deelnemers met Idiopathische Pulmonale Fibrose

Gepubliceerd: 07-10-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling is de bepaling van de werkzaamheid (gemeten aan de longfunctie) en de veiligheid van CNTO 888 bij proefpersonen met IPF. De voornaamste secundaire doelstellingen zijn de evaluatie van het effect van CNTO 888 op bepalingen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Pleura-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37285

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CNTO888PUL2001

Aandoening

- Pleura-aandoeningen

Synoniemen aandoening

cryptogene fibroserende alveolitis (CFA, Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF), longfibrose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag
Overige ondersteuning: Centocor Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CNTO 888, Idiopathische Pulmonale Fibrose, Werkzaamheid en veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is de mate van procentuele (%) verandering (ten opzichte van de begintoestand per interval van 4 weken) in FVC tot en met week 52.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten omvatten:

- * Tijd tot progressie van de ziekte (gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het optreden van 1 van de volgende voorvallen, ongeacht welk het eerste optreedt: acute exacerbatie van IPF, longtransplantatie, en/of mortaliteit door alle oorzaken) t/m week 52.
- * Absolute verandering ten opzichte van de begintoestand in FVC (ml) in week 52.
- * Relatieve verandering ten opzichte van de begintoestand in DLCO in week 52.
- * Verandering in de totale score ten opzichte van de begintoestand op de ademhalingsvragenlijst St. George's Respiratory Questionnaire in week 52.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In vitro en in vivo onderzoek ondersteunt de hypothese dat CCL2 een belangrijke rol speelt in fibrose. CNTO 888 (Anti-CCL2 monoklonaal antilichaam) kan een doeltreffend therapeutikum zijn voor de behandeling van IPF door de neutralisatie van de profibrotische activiteit van CCL2.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is de bepaling van de werkzaamheid (gemeten aan de longfunctie) en de veiligheid van CNTO 888 bij proefpersonen met IPF. De voornaamste secundaire doelstellingen zijn de evaluatie van het effect van CNTO 888 op bepalingen van ziekteprogressie, evaluatie van het effect van CNTO 888 op door de patiënt gemelde resultaten, functionele capaciteitsmetingen, en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit bij proefpersonen met IPF, en evaluatie van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van CNTO 888 bij proefpersonen met IPF.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, dosisbepalend onderzoek met parallelle groepen in fase 2 bij proefpersonen met IPF.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden willekeurig ingedeeld in 1 van 4 behandelingsgroepen in een verhouding van 1:1:1:1. De patiënten worden toegewezen aan de behandelingsgroepen door gepermuteerde blokrandomisatie gestratificeerd in de volgende strata: (1) categorie met hoog risico (ja/nee), en (2) oraal corticosteroïdegebruik bij begin (ja/nee). Groep 1 (n = 30): Placebo intraveneuze (IV) infusie om de 4 weken (q4w), van week 0 tot en met week 48. Groep 2 (n = 30): CNTO 888 1 mg/kg IV infusie q4w, van week 0 tot en met week 48. Groep 3 (n = 30): CNTO 888 5 mg/kg IV infusie q4w, van week 0 tot en met week 48. Groep 4 (n = 30): CNTO 888 15 mg/kg IV infusie q4w, van week 0 tot en met week 48. Vóór het onderzoek worden de eerste 20 patiënten gerekruteerd en behandeld (met 3 doses onderzoeksmiddel), als onderdeel van een veiligheidsinloophase, in een subset van centra. Deze patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding 1:1:1:1 van placebo, 1 mg/kg, 5 mg/kg, of 15 mg/kg CNTO 888. Een officieel comité voor gegevensopvolging (Data Monitoring Committee, DMC) zal deze veiligheidsinloophase volgen en de openstelling van verdere rekrutering in de andere centra al of niet aanbevelen. Toedieningswijze: IV infusie Interval tussen eerste en laatste toediening van het actieve studiegeneesmiddel: 48 weken Duur van deelname aan de studie: Alle patiënten worden gevolgd t/m week 72, zelfs als de onderzoeksmedicatie vroegtijdig wordt afgebroken om welke reden dan ook. Definitie van einde van de studie: Het

einde van het onderzoek is gedefinieerd als het laatste bezoek van de laatste patiënt over de hele wereld. Aantal proefpersonen: Ongeveer 120 patiënten met IPF worden willekeurig ingedeeld in een verhouding 1:1:1:1 in 1 van de 4 behandelingsgroepen, wat ongeveer 30 patiënten zal opleveren in elk van de 3 actieve behandelingsgroepen met CNTO 888 en 30 in de placebogroep. Aantal centra: Ongeveer 25 centra over de hele wereld.

Inschatting van belasting en risico

De patient ondergaat de volgende onderzoeken:

- Lichamelijk onderzoek
- Tuberculose evaluatie met rontgenfoto indien nodig
- DLCO test, als niet beschikbaar binnen 3 maanden voor de screenings visite
- Bloed afname
- Vragenlijsten
- 'Exhaled Breath Condensate' (EBC) test
- Urine sample
- '6 minute walk test'
- Longfunctie test
- 'High resolution computed tomography' (HRCT) scan
- Studiemedicatie toediening

Mogelijke bijwerkingen van de studiemedicatie kunnen zijn:

Hypersensitiviteit, immuun respons op antilichamen, risico op bloedingen, blootstelling aan radiatie, risico op nog onbekende bijwerkingen van CNTO 888

Ondanks de huidige behandeling blijft IPF een progressieve, irreversibele en levensbedreigende ziekte.

De wetenschappelijke onderbouwing voor anti-CCL2 therapie in idiopathische pulmonale fibrose ondersteunt de ontwikkeling van CNTO 888 in deze aandoening. Evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van CNTO 888 in patiënten met IPF is verantwoord op basis van de voordelen ten opzichte van de risico's waargenomen in pre-klinische studies en data van de Phase I studie in oncologie (first in human). CNTO 888 kan mogelijk een effectieve behandeling zijn voor patiënten met idiopathische pulmonale fibrose met tevens een acceptabel risicoprofiel.

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 40 t/m 80 jaar.
 - a. Bij patiënten van 40 tot < 50 jaar op het tijdstip van screening moet UIP aangetoond zijn door een chirurgische longbiopsie om in aanmerking te komen voor het onderzoek.
2. Diagnose van IPF door een arts (volgens een gemodificeerde versie van de ATS/ERS-criteria; ATS, 2000) binnen 4 jaar voor de selectie.

Patiënten moeten voldoen aan alle hoofdcriteria en 3 van de 4 nevenscriteria hieronder:

Hoofdcriteria (waaraan allemaal voldaan moet worden)

 - a. Uitsluiting van andere bekende oorzaken van interstitiële longaandoening, zoals sommige geneesmiddeltoxiciteiten, blootstellingen aan milieu-elementen en bindweefselaandoeningen.
 - b. Abnormale longfunctietests met tekenen van restrictie (verminderde vitale capaciteit, vaak met een toegenomen verhouding FEV1/FVC) en verstoorde gasuitwisseling (versterkte alveolaire-arteriële zuurstofgradiënt [P(A-a)O₂] of tekenen van desaturatie bij rust of lichaamsbeweging of verminderde DLCO).
 - c. Bibasilaire reticulair afwijkingen met minimale opaciteit (mat glas) op HRCT-scans.

Nevenscriteria (3 te voldoen)

- a. Leeftijd > 50 jaar.
- b. Sluipend begin van anders onverklaarbare dyspnoe bij inspanning.
- c. Duur van de aandoening * 3 maanden.
- d. Bibasilaire inspiratoire crepitaties (droog of *klittenband-achtig").;3. Door chirurgische longbiopsie aangetoonde UIP en/of diagnose van IPF op basis van HRCT-scan. Als er geen chirurgische longbiopsie werd uitgevoerd, moet er een HRCT-scan binnen 3 maanden vóór of bij de selectie beschikbaar zijn voor controle.
4. Teken van progressieve activiteit van de IPF ondanks lopende behandeling. Progressieve activiteit van de IPF is voor de doelstellingen van dit protocol gedefinieerd als 1 of meer van de volgende criteria binnen de afgelopen 12 maanden:
 - a. Relatieve afname van * 10% in FVC.
 - b. Relatieve afname van * 15% in DLCO.
 - c. Teken van klinisch significante verergering op de HRCT (bv. ontwikkeling van honingraatpatroon, versterking van opaciteit).
 - d. Significante verergering van dyspnoe bij rust of inspanning.;
5. Teken van recente stabiliteit van procentueel (%) voorspelde FVC (gedefinieerd als niet > 15% veranderd tussen het bezoek voor bepaling van de begintoestand en het selectiebezoek).
6. FVC * 50% van de voorspelde waarde bij de selectie.
7. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatief resultaat van een serumzwangerschapstest voorleggen bij de selectie. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en alle mannen moeten adequate anticonceptiemaatregelen toepassen en moeten ermee instemmen om deze te blijven gebruiken en niet zwanger te worden of geen zwangerschap te plannen tot 12 maanden na ontvangst van de laatste infusie van het onderzoeksmiddel.
8. Komen in aanmerking volgens de volgende TB screeningscriteria:
 - a. Geen voorgeschiedenis van latente of actieve TB vóór de selectie.
 - b. Geen tekenen of symptomen die wijzen op actieve TB bij medische anamnese en/of medisch onderzoek.
 - c. Geen recent nauw contact met een persoon met actieve TB.
 - d. Binnen 2 maanden vóór de eerste toediening van onderzoeksmiddel een negatief diagnostisch TB-testresultaat (gedefinieerd als een negatieve QuantiFERON-TB Gold-test).
 - e. Thoraxradiografie (zowel posterieur-anterieur als lateraal) als klinisch geïndiceerd of HRCT binnen 3 maanden vóór de selectie en bekeken door een gekwalificeerd radioloog, zonder duidelijke tekenen van aanwezige actieve TB of oude inactieve TB.
9. In staat om formulieren voor patiëntenevaluatie te begrijpen.
10. Een toestemmingsformulier ondertekend hebben na verstrekking van schriftelijke informatie voordat enige procedure van het protocol wordt toegepast.
11. Bereid om het bezoekschema voor onderzoeken en andere protocolvereisten te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Teken van andere interstitiële pneumonie dan IPF.
2. Diagnose van IPF zonder bevestiging door HRCT of longbiopsie.
3. Partiële zuurstofdruk in arterieel bloed (PaO₂) < 55 mmHg (zeeniveau) of 50 mmHg (hoogte) bij rust in kamerlucht. Als er geen arteriële bloedgasresultaten beschikbaar zijn,

zuurstofsaturatie via polsoximetrie (SpO₂) < 88% met O₂ suppletie bij rust.

4. Bekende klinisch significante pulmonale hypertensie die vaatverwijdende therapie vereist (bv. calciumkanaalblokkers, prostacycline of prostacycline-analogen, stikstofmonoxide, adenosine) of chronische anticoagulatietherapie.

5. Een diagnose van andere significante ademhalingsstoornissen (bv. astma, TB, sarcoïdose, aspergillose, chronisch obstructief longlijden [COPD], of mucoviscidose).

6. Obstructie op PFT's vóór toediening van bronchodilatator (gedefinieerd als FEV₁/FVC < 0,7) bij de selectie.

7. Een stijging in FEV₁ * 12% na toediening van bronchodilatator.

8. Voorspelde levensverwachting korter dan 1 jaar.

9. Eerdere behandelingen voor IPF met een experimenteel geneesmiddel binnen 6 weken, of binnen 5 t_{1/2} van de onderzoeksmedicatie, wat langer duurt, vóór de selectie, of lopende deelname aan een ander wetenschappelijk onderzoek.

10. Lopende behandeling met sildenafil, IFN-*, mycophenolaat, of endothelinereceptorantagonisten.

11. Aanwezige tekenen of symptomen van ernstige, progressieve, of ongecontroleerde aandoening aan nieren, lever, bloed, maag-darmstelsel, endocrien stelsel, hart, zenuwstelsel of hersenen, of elke laboratoriumafwijking die kan wijzen op een risico door deelname aan dit onderzoek voor de patiënt.

12. Bekende seropositiviteit voor hiv, bekende actieve infectie met hepatitis A, B, of C, of ALAT/SGPT en/of ASAT/SGOT > 2 maal de bovengrens van normaal bij de selectie.

13. Binnen 3 maanden vóór de selectie een klinisch significante, ernstige infectie (bv. hepatitis, pneumonie, of pyelonefritis), ziekenhuisopname vanwege een infectie, of behandeling met IV antibiotica vanwege een infectie. Minder ernstige infecties (bv. acute infectie van de bovenste ademhalingswegen of eenvoudige urineweginfectie) hoeven niet beschouwd te worden als uitsluitingscriteria, dit wordt overgelaten aan het oordeel van de onderzoeksarts.

14. Opportunistische infecties (bv. cytomegalovirus, Pneumocystis carinii) binnen 6 maanden vóór de selectie.

15. Inenting met levend verzwakt vaccin (bv. FluMist) binnen 3 maanden vóór de selectie of verwachte inenting met levend verzwakt vaccin bij het onderzoek of tot 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Geïnactiveerde, injecteerbare griep- en pneumokkenvaccins zijn toegelaten.

16. Ernstige gelijktijdige aandoening die zou kunnen interfereren met de deelname aan dit onderzoek door de proefpersoon.

17. Voorgeschiedenis van middelenmisbruik (geneesmiddelen of alcohol) binnen 3 jaar vóór de selectie, voorgeschiedenis van therapieontrouw, of andere aandoening/toestand die zou kunnen interfereren met de naleving van de vereisten van het protocol door de proefpersoon (bv. psychiatrische aandoening, gebrek aan motivatie, reizen).

18. Ingrijpende chirurgie binnen 1 maand vóór de selectie of geplande operatie tijdens het onderzoek.

19. Opname op een wachtlijst voor longtransplantatie.

20. Enige bekende maligniteit of voorgeschiedenis van maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar (behalve behandelde non-melanoom huidkanker zonder tekenen van terugval gedurende ten minste 3 maanden).

21. Een getransplanteerd orgaan (uitgezonderd corneatransplantatie > 3 maanden vóór de selectie).

22. Bekende allergieën of klinisch significante reacties op muriene, murien-humaan chimerische, of humane proteïnen of andere componenten van het product.
23. Significante hemorragische diathese of overmatig bloedingsrisico, inclusief chronische anticoagulatetherapie.

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:	01-12-2008
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CNTO 888
Generieke naam:	CNTO 888

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2008
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2011
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-001281-86-NL

NL24850.018.08