

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, multiple-dose, placebogecontroleerd studie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMG 181 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 23-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Beoordeling van het effect van AMG 181 op de inductie van remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige UC in week 8 zoals beoordeeld door een totale Mayoscore ≥ 2 punten, zonder individuele subscore > 1 punt.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39233

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20110166-AMG 181 in Colitis Ulcerosa

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, Colitis Ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 181, Colitis Ulcerosa, Fase 2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Remissie in week 8 gedefinieerd door een totale Mayoscore ≤ 2 punten, zonder individuele subscore > 1 punt.

Secundaire uitkomstmaten

- Respons in week 8 zoals gedefinieerd door een daling vanaf de baseline in de totale Mayoscore van ≥ 3 punten en $\geq 30\%$, met een bijbehorende daling in de subscore voor rectale bloeding van ≥ 1 punt of een absolute subscore voor rectale bloeding van 0 of 1
- Mucosagenezing in week 8 zoals gedefinieerd door een absolute subscore voor rectosigmoïdoscopie van 0 of 1
- Aanhoudende remissie in zowel week 8 als week 24

Veiligheids eindpunten:

- Bijwerkingen
- Ernstige bijwerkingen
- Significante veranderingen in laboratoriumwaarden en vitale functies
- Anti AMG 181 antilichamen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatory bowel disease (IBD) treft ongeveer 1,4 miljoen mensen in de VS en 2,2 miljoen mensen in Europa. De ziekte openbaart zich meestal tussen het 15e en het 30e levensjaar. IBD omvat 2 typen chronische darmaandoeningen: ziekte van Crohn (CD) en Colitis Ulcerosa (UC). Steeds meer bewijs suggereert dat IBD het gevolg is van een onjuiste ontstekingsreactie op darmmicroben in een genetisch gevoelige gastheer.

Behandeling van UC omvat veranderingen van levensstijl, Medische behandeling en chirurgische interventies. De behandelingsdoelen bij de behandeling van UC zijn inductie en onderhoud van remissie van symptomen om een verbetering van de kwaliteit van leven te bieden, vermindering van de behoefte aan langetermijn corticosteroïden en zoveel mogelijk beperken van het risico op kanker. Bij de Medische behandeling van IBD patiënten wordt meestal gebruik gemaakt van een step up-benadering.

Inductietherapie voor lichte-tot-matige UC bestaat in het algemeen uit oraal toegediende aminosalicylaatderivaten (mesalamine of sulfasalazine) vaak gecombineerd met rectale toediening van aminosalicylaten. Deze benadering is vaak een effectieve strategie en ongeveer 40% tot 80% van de patiënten reageert binnen 4 weken. Voor die UC patiënten die niet reageren op aminosalicylaten of die ernstigere vormen van de ziekte hebben, zijn corticosteroïden een effectieve inductietherapie maar deze zijn niet ideaal voor onderhoud of remissie als gevolg van bijwerkingen. De enige biologische stof die is goedgekeurd door de Food en Drug Administration en de European Medicines Agency voor gebruik bij patiënten met matige tot ernstige actieve UC die een inadequate reactie hebben gehad op conventionele therapie is het anti TNF antilichaam, infliximab (Remicade®). Infliximab heeft een goed gedocumenteerde bij de inductie van remissie bij UC. Uit klinisch onderzoek is echter gebleken dat ziekteremissie na 1 jaar behandeling aanhield bij minder dan 50% van de UC patiënten bij wie het in week 8 was geïnduceerd. Bij UC-patiënten is anti TNF therapie geassocieerd met een aantal zeldzame maar fatale gevallen van lymfoom (Remicade® label).

De huidige behandelingsopties voor patiënten met matige tot ernstige ziekte zijn beperkt. Bij ongeveer 9 tot 35% van de UC patiënten is een colectomie noodzakelijk binnen 5 jaar na de eerste diagnose. Daarom zijn nieuwe behandelingen nodig voor patiënten met matige tot ernstige UC om remissie te induceren en te handhaven en de noodzaak van chirurgie te verminderen.

AMG 181 is een volledig humaan monoklonaal immunoglobuline IgG2 antilichaam dat specifiek de humane $\alpha 4\beta 7$ integrine heterodimer herkent. AMG 181 bindt $\alpha 4\beta 7$ met hoge affiniteit en blokkeert de interactie ervan met MAdCAM 1. Gebaseerd op blinde klinische data beschikbaar tot nu, is het veiligheidsprofiel van AMG 181 aanvaardbaar. Zie de onderzoekersbrochure voor aanvullende informatie.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van het effect van AMG 181 op de inductie van remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige UC in week 8 zoals beoordeeld door een totale Mayoscore ≥ 2 punten, zonder individuele subscore > 1 punt.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroep, multiple-dosis studie ter beoordeling van de werkzaamheid van AMG 181 vergeleken met placebo zoals gemeten door de proportie proefpersonen in remissie (totale Mayoscore ≥ 2 punten zonder individuele subscore > 1 punt) in week 8. Na het voltooien van alle screeningsbeoordelingen en het voldoen aan alle criteria voor in aanmerking komen, zullen de proefpersonen worden gerandomiseerde in een 2:1:2:2:2 ratio aan het krijgen van placebo of 7 mg, 21 mg, 70 mg of 210 mg AMG 181 (de randomisatie zal worden gestratificeerd door elk eerder anti tumor necrose factor (TNF) gebruik en deelname aan de farmacokinetica (PK) substudie). Aan het eind van de dubbelblinde periode (week 24) gaan de proefpersonen een open label periode in waarin alle proefpersonen open label 210 mg AMG 181 krijgen om de 3 maanden tot week 132. Proefpersonen die geen respons hadden bereikt in week 8 en ook een inadequate respons hebben in week 12 of daarna komen vroeg in aanmerking voor deelname aan de open label periode van de studie. Proefpersonen die respons en/of remissie hadden bereikt in week 8 en vervolgens ziekteverslechtering ervaren komen ALLEEN in aanmerking voor vroege deelname aan de open label periode als een bevestigende rectosigmoidoscopie, uitgevoerd ter vaststelling van de ernst van de ziekte, een score ≥ 2 heeft zoals aangegeven in Paragraaf 3.1.2.1. Proefpersonen die de open-label-periode voltooien of vroeg met de studie stoppen gaan naar de veiligheidsfollow-up periode van twee jaar.

Voor proefpersonen die eerder dan gepland zijn begonnen aan het open label gedeelte van de studie (door een inadequate response) en die bij het open label week 12 bezoek nog steeds een inadequate response hebben (gedefinieerd als het niet hebben bereikt van een reductie met 2 punten en 25 % verbetering van de partiele Mayo Score met een minimale Mayo Score van ≥ 5 punten), vergeleken met het open label baseline bezoek, wordt aangeraden om te stoppen met de studiemedicatie een een "Bezoek vroegtijdige beëindiging" te doen. Dit geldt ook voor proefpersonen bij wie, naar beoordeling van de onderzoeker, significante colitis ulcerosa symptomen terugkeren tijdens de open label fase van het onderzoek.

Proefpersonen met abnormale leverwaarden (ALP, AST, ALT, totaal bilirubine) of tekenen/symptomen van hepatitis kunnen aan de criteria voldoen om te stoppen moet de toediening van de studiemedicatie. Stoppen met de toediening kan, afhankelijk van de klinische omstandigheden, permanent of voorwaardelijk zijn. Zie appendix C van het protocol voor de criteria.

Indien een proefpersoon een behandeling krijgt opgesomd in paragraaf 6.4 van het protocol, dient de toediening van studiemedicatie te worden gestaak en

dient het bezoek voor "vroegtijdige beëindiging" te worden gedaan. Maximaal mag ongeveer 50 % van de toegelaten patiënten een anti-TNF middel in het verleden hebben gebruikt. Op het moment dat ca. 50 % van het beoogde aantal gerandomiseerde patiënten die een anti-TNF middel in het verleden hebben gebruikt is gerandomiseerd, worden er alleen nog patiënten toegelaten die anti-TNF naïf zijn en in het verleden een immunomodulator hebben gebruikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

-Invullen van patiëntenvragenlijsten en een patiëntendagboek -Subcutane injecties met de toegewezen medicatie (AMG 181, placebo) -Bloed- en urineafnames -ECG's -Lichamelijk onderzoek -Röntgenfoto van de borst (indien van toepassing) -MRI hersenen(indien van toepassing) -Lumbaal punctie (indien van toepassing) -Hersenbiopt (indien van toepassing) -Tuberculoasetest (PPD of quantiferon; indien van toepassing) -Verzamelen ontlastingsmonsters -Rectosigmoïdoscopie Patiënten mogen gedurende het onderzoek (vanaf screening t/m het eind van de open-label periode) verschillende behandelingen niet ontvangen. Zie protocol pagina 41, paragraaf 6.4 ("Excluded Treatments During the Study Period").

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksbehandeling

Belasting:

- Extra bezoeken zoals omschreven bij vraag E2
- Lichamelijk onderzoek
- Bloedafnames
- Urine afnames
- ECG's
- Patiëntenvragenlijsten
- Het bijhouden van een patiëntendagboek
- Subcutane injecties met AMG 181 en/of placebo
- Optionele PK studie (additionele bloedafnames)
- Röntgenfoto van de borst (indien van toepassing)
- MRI hersenen(indien van toepassing)
- Lumbaal punctie (indien van toepassing)
- Hersenbiopt (indien van toepassing)
- Tuberculoasetest (PPD of quantiferon; indien van toepassing)
- Verzamelen ontlastingsmonsters
- Rectosigmoïdoscopie
- Optionele Biomarker bloed- en ontlastingsmonsters sub studie (aanvullende bloedmonsters)
- Optionele Witte Bloed Cel Type Testing (aanvullende bloedmonsters)

Patiënten mogen gedurende het onderzoek (vanaf screening t/m het eind van de open-label periode) verschillende behandelingen niet ontvangen. Zie protocol

pagina 41, paragraaf 6.4 ("Excluded Treatments During the Study Period").

Risico's:

Zie antwoord vraag E9.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
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)

-Leeftijd 18 tot en met 65 bij screening

- Diagnosis UC vastgesteld ≥ 3 maanden voorafgaand aan de baseline via klinisch en endoscopisch bewijs en bevestigd door een histopathologierapport
- Matige tot ernstige actieve UC zoals gedefinieerd door een totale Mayoscore van 6 tot 12 met een centraal beoordeelde rectosigmoidoscopiescore ≥ 2 voorafgaand aan de baseline
- Aangetoonde inadequate response, een verlies van response of intolerantie van immunomodulatoren, anti-TNF middelen of corticosteroiden (corticosteroiden: alleen in sites buiten de VS).
- Proefpersonen kunnen de volgende behandelingen krijgen:
 - Azathioprine of 6 mercaptopurine indien behandeling gestart tenminste 12 weken voorafgaand aan de baseline en bij stabiele dosering gedurende ≥ 8 weken voorafgaand aan de baseline
 - Methotrexaat tot 25 mg/week bij stabiele dosering gedurende ≥ 8 weken voorafgaand aan de baseline
 - 5 aminosalicylaten en/of oraal prednison of soortgelijk tot 20 mg/dag, bij stabiele dosering gedurende ≥ 2 weken voorafgaand aan de baseline
- Neurologisch onderzoek vrij van klinisch significante, onverklaarde tekenen of symptomen naar de mening van de onderzoeker tijdens screening en geen klinisch significante verandering voor randomisatie
- De proefpersoon heeft geen bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose
- De proefpersoon heeft een negatieve test voor tuberculose tijdens screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ziektespecifiek

- Ziekte beperkt tot het rectum (d.w.z. binnen 10 cm van de anale opening)
- Toxisch megacolon
- Ziekte van Crohn
- Voorgeschiedenis van subtotale colectomie met ileorectostomie of colectomie met ileoanale pouch, Koch pouch of ileostomie voor UC
- Geplande darmchirurgie binnen 24 weken vanaf baseline
- Ontlasting positief voor C. Difficile toxine bij screening
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale chirurgie binnen 8 weken vanaf baseline
- Primaire Sclerosing Cholangitis ;Uitgesloten medicatie:
- Immunosuppressieve behandeling met cyclosporine A, tacrolimus of mycofenolaat mofetil, binnen 1 maand voorafgaand aan de baseline
- Eerdere blootstelling aan anti TNF agentia, binnen 2 maanden, of 5 maal de respectievelijke eliminatiehalfwaardetijd (welk hiervan het langst is) voorafgaand aan de baseline
- Eerdere blootstelling aan vedolizumab, rituximab, efalizumab, natalizumab
- Gebruik van plaatselijk (rectaal) aminosalicylzuur (bijv. mesalamine) of plaatselijke (rectale) steroïden binnen 2 weken voorafgaand aan de baseline
- Gebruik van intraveneuze corticosteroïden binnen 2 weken voorafgaand aan de screening en tijdens de screening
- De proefpersoon is eerder behandeld met AMG 181
- De proefpersoon die een type attenuated vaccine heeft toegediend gekregen < 1 maand

voorafgaand aan de baseline of van plan is een dergelijk live attenuated vaccine toegediend te krijgen in de loop van de studie

- Behandeling van infectie met intraveneuze (binnen 30 dagen na de baseline) of orale (binnen 14 dagen voorafgaand aan de baseline) antibiotica, antivirale middelen, of antischimmelmiddelen

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:	26-02-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2013
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	EUCTR2011-005251-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01694485
CCMO	NL40584.018.12