

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dose-ranging onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van PF-00547659 bij patiënten met de ziekte van Crohn (OPERA)

Gepubliceerd: 07-06-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het primaire doel is het bepalen van het aantal proefpersonen dat een daling ervaart in CDAI (Crohn's Disease Activity Index) van minstens 70 punten bij de beoordeling in Week 8 of Week 12.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39273

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPERA (A7281006; 9002/0015)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische ontstekingsziekte van de darm, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase II studie, Subcutane injectie, Ziekte van crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

CDAI-70 response rate in Week 8 of Week 12.

Secundaire uitkomstmaten

* veiligheid en verdraagbaarheid van PF-00547659 dosisgehalten versus placebo:

de frequentie van bijwerkingen (adverse events, AEs) tijdens behandeling,

uitval als gevolg van AE*s en ernstige bijwerkingen (SAE*s) worden vermeld.

Elke proefpersoon die minstens 1 dosis onderzoeksproduct ontvangt wordt

opgenomen in de evaluatie voor veiligheid.

* Percentage proefpersonen met een CDAI-remissie (CDAI <150), CDAI-70 en

CDAI-100 reacties Weeks 2 tot en met Week 12 (Dag 14 tot en met Dag 84).

Overige secundaire eindpunten

* Immunogeniciteitsbeoordeling van anti-drug antibodies (ADA*s).

* De PK van totaal PF00547659 zal worden geanalyseerd m.b.v.

non-compartementale benadering voor zover de data het toelaat. PK parameters

inclusief maar niet beperkt AUC, CL en half waarde tijd zullen beknopt worden

beschreven d.m.v. doses, ondersteund door tabellen en grafieken.

* Verkennende eindpunten

* Het percentage proefpersonen met aanwakking (CDAI toename * 70 punten) bij week 12.

* Gemiddelde verandering en/of verandering in eiwitvouwing t.o.v. uitgangswaarde voor *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP), fecale calprotectine en CDAI score

Verkennde biomarkers

* Percentage proefpersonen met een aanwakking (CDAI stijgt *70 punten) in Week 12.

* Gemiddelde wijziging t.o.v. uitgangswaarde voor *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) en fecale calprotectine.

Overige verkennde biomarkers (bloed)

* *4*7+ T-cellen, CD34+ en B-celprecursors o.b.v. Florescence Activated Cell Sorting (FACS) (uitgangswaarde, Week 8, Week 12 en Week 24).

* Oplosbaar MAdCAM (uitgangswaarde, Week 2, Week 10 en Week 12).

* Genexpressieprofiel (mRNA) alleen bij uitgangswaarde.

Overige verkennde biomarkers: uit optionele colonweefselbiopten bij

Screening en Week 10

* Membraangebonden MAdCAM-gehalten in het darmslijmvlies d.m.v. immunohistochemie (IHC).

* *4*7+ T-cellen, CD34+ en B-celprecursorgehalten in het darmslijmvlies d.m.v.

IHC.

* Genexpressieprofilering (mRNA).

Gezondheidsresultaten

* Wijziging in het gemiddelde IBDQ-domein en totale scores t.o.v.

uitgangswaarde tot Week 12.

* Percentage proefpersonen met een klinisch betekenisvolle wijziging in de totaalscore IBDQ (*16 punten) in Week 12.

* Percentage proefpersonen met een totaalscore IBDQ van *170 punten in Week 12.

* Wijzigingen in de vragenlijst *European Quality of Life 5

Dimensions* (EQ-5D)TM en EQ-5D visuele analoge schaal (VAS) scores vanaf uitgangswaarde tot Week 12.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een chronische granulomateuze ontsteking van het maag-darmkanaal. Hoewel de exacte oorzaak van de ziekte van Crohn onduidelijk blijft, is er een verhoogde beweging van T-lymfocyten naar de ingewanden aangetoond. Er zijn verbeterde behandelingen nodig voor de ziekte van Crohn voor de meeste proefpersonen met actieve ziekteverschijnselen ondanks momenteel verkrijgbare therapieën. Voor nadere informatie, zie hoofdstuk 1 (Inleiding) van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het bepalen van het aantal proefpersonen dat een daling ervaart in CDAI (Crohn's Disease Activity Index) van minstens 70 punten bij de beoordeling in Week 8 of Week 12.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 2, parallel, dosisbepalend, gerandomiseerd, dubbelblind,

placebogecontroleerd klinisch onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden op gerandomiseerde wijze toegewezen aan 1 van de 4 behandelarmen voor de 12 weken durende inductieperiode, ingedeeld volgens de status van anti-TNF-ervaring en immunosuppressieve achtergrondtherapie. Er worden drie subcutane (SC) doses (22,5, 75 en 225 mg) PF-00547659 versus placebo (in een verhouding van 1:1:1:1) onderzocht. Onderzoeksmedicatie of placebo wordt ingenomen als drie SC injecties op Dag 1, Dag 28 en D56.

Inschatting van belasting en risico

De resultaten van de farmacologische onderzoeken naar niet-klinische toxiciteit en veiligheid, in combinatie met de klinische ervaring die tot dusver is verkregen met PF- 00547659, ondersteunen de voortgezette ontwikkeling van PF-00547659 voor de behandeling van de ziekte van Crohn en ondersteunen de initiatie van Fase 2 klinisch onderzoek A7281006. Proefpersonen worden nauwlettend gevolgd op neurologische symptomen, aanwijzingen van infectie, aanwijzingen van allergie en aanwijzingen van wijzigingen in het myocard. Zie voor meer informatie ook de ALGEMENE RISICO-VOORDELENBEOORDELING die onderdeel uitmaakt van de IMPD (D2 in indieningspakket).

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York 10017
US

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)

De geschiktheid van een proefpersoon dient te worden beoordeeld en gedocumenteerd door een daartoe bevoegd lid van het onderzoeksteam van de onderzoeker voordat de proefpersoon tot het onderzoek wordt toegelaten. Proefpersonen moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek.;

1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier waaruit blijkt dat de proefpersoon (of een wettelijke vertegenwoordiger) over alle relevante aspecten van het onderzoek is geïnformeerd.;
2. Proefpersonen die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.;
3. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen in de leeftijd van *18 tot *75 jaar. De proefpersoon moet ten tijde van het baselinebezoek voldoen aan het leeftijdscriterium.;
4. Actieve matige tot ernstige CD (ziekte van Crohn) van het ileum (terminale ileum), ileocolon of colon (CDAI-score 220 - 450). ;
5. Proefpersonen moeten een voorgeschiedenis hebben van falen van de behandeling of intolerantie voor immunosuppressieve behandeling met azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat EN/OF anti-TNF monoklonale antilichamen:

Voor immunosuppressiva:

* Onder falen van de behandeling wordt verstaan aanhoudende ziekteactiviteit ondanks behandeling met een therapeutische dosis azathioprine, 6-mercaptopurine en/of methotrexaat.

* Onder intolerantie wordt verstaan dat bij de proefpersoon in het verleden een onaanvaardbare of dosislimiterende toxiciteit is opgetreden die verband houdt met het gebruik van het middel. Voorbeelden van intolerantie zijn:

o Voor azathioprine: ernstige leukopenie, trombocytopenie, anemie, ernstige beenmergsuppressie; ernstige infectie; gastro-intestinale overgevoeligheid; overgevoeligheidspancreatitis; of hepatotoxiciteit die zich manifesteert door verhoogd serum alkalinefosfatase, bilirubine en/of serum transaminasen.

o Voor 6-mercaptopurine: beenmergsuppressie gepaard met anemie, leukopenie, trombocytopenie of hepatotoxiciteit.

o Voor methotrexaat: immunosuppressie, beenmerg-, lever- (waaronder fibrose of cirrose), long- (waaronder interstitiële fibrose), huid- en niertoxiciteit.

Voor anti-TNF monoklonale antilichamen:

* Falen van de behandeling wordt gekenschetst als primaire non-respons of relaps.

o Primaire non-respons: proefpersoon had geen klinische respons op ten minste 1 anti-TNF-kuur met een adequate dosering en behandeling.

o Relaps: proefpersoon kreeg terugval na een aanvankelijke klinische respons of remissie na ten minste 1 anti-TNF-kuur met een adequate dosering en behandeling.

* Intolerantie wordt gedefinieerd als: klinisch belangrijke bijwerking(en) (waaronder overgevoeligheid en aanmaak van antilichamen tegen het geneesmiddel) als reactie op ten minste 1 behandeling met een anti-TNF.

6. hsCRP >3,0 mg/l. ;7. Ulceraties bij colonoscopie die is uitgevoerd tijdens screening zoals gedefinieerd door de Simple Endoscopic Score * Crohn's Disease (SES-CD). Het is acceptabel als binnen 8 weken vóór screening een colonoscopie is uitgevoerd die ulceratie documenteert en als de SES-CD retrospectief kan worden ingevuld.

Opmerking: de colonoscopie moet worden uitgevoerd na ondertekening van het toestemmingsformulier en, indien nodig, na controle van geschikte lab waarden.;8. Alle vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten bij screening een negatieve uitslag hebben van een serumzwangerschapstest en bij baseline een negatieve uitslag hebben van een urinezwangerschapstest.

Opmerking: vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten ook voorafgaand aan elke dosis een negatieve uitslag van een urinezwangerschapstest hebben.

* Vrouwen die kinderen kunnen krijgen worden gedefinieerd als vrouwen die biologisch in staat zijn om zwanger te raken, met inbegrip van vrouwen die anticonceptie gebruiken of van wie de seksuele partners steriel zijn of anticonceptie gebruiken.

* Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen worden gedefinieerd als vrouwen die postmenopauzaal zijn (voorgeschiedenis van amenorroe *52 weken en bevestiging door FSH-spiegel) of die chirurgisch steriel zijn, zoals na een hysterectomie, bilaterale oöforectomie of tubaligatie (procedure uitgevoerd *52 weken voorafgaand aan screening). Deze informatie moet worden gedocumenteerd in de brondocumenten van de proefpersoon.

* Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen hoeven geen serum- of urinezwangerschapstest te ondergaan.;Raadpleeg het protocol voor de volledige lijst met inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan een of meer van de volgende criteria voldoen, worden van deelname aan het onderzoek uitgesloten.;1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.;2.

Enterovesiculaire (d.w.z. tussen de darmen en urineblaas) fistels zijn niet toegestaan. Andere fistels zijn wel toegestaan (bijv. enterocutane fistels). Documentatie van actieve en inactieve fistels is vereist.;3. Meerdere resecties van de dunne darm die leiden tot klinisch relevante kortedarmsyndroom waarbij totale parenterale voeding (TPV) nodig is.;4. Eerdere

darmoperatie die heeft geleid tot een bestaande of huidige stoma. Proefpersonen met een J-pouch worden uitgesloten van deelname aangezien een J-pouch kan leiden tot een stoma. ;5.

Chirurgische resectie van de darm in de afgelopen 3 maanden. ;6. Voorgeschiedenis van diverticulitis of momenteel symptomatische diverticulose.;7. Afwijkende bevindingen op röntgenopnamen van de borst, die standaard worden verricht alvorens een nieuwe biologische behandeling wordt ingesteld, zoals aanwezigheid van tuberculose (TB), algemene infecties, hartfalen of maligniteit. (Röntgenopnamen van de borst mogen tot 12 weken voorafgaand aan toelating tot onderzoek worden verricht. Documentatie van de officiële interpretatie moet in de brondocumentatie aanwezig en beschikbaar zijn).;8. Een voorgeschiedenis van, of huidige aanwijzingen voor een latente of actieve tuberculose-infectie, aanwijzingen voor eerdere of momenteel actieve tuberculose door middel van radiografie van de borst, samenwonend met of veelvuldig in nauw fysiek contact met een persoon met actieve tuberculose. Proefpersonen met een positieve Mantoux-tuberculinehuidtest of een positieve plaatselijk uitgevoerde Interferon Gamma Release Assay (de volgende assays zijn aanvaardbaar: QuantiFERON® TB Gold-test (QFT G), QuantiFERON® TB Gold In Tube-test (QFT GIT) en T SPOT® TB-test) tijdens screening of binnen 12 weken voorafgaand aan randomisatie.

* Een positieve Mantoux-huidtest wordt gedefinieerd als induratie ≥ 5 mm (of zoals gedefinieerd door landspecifieke of plaatselijke normen) na 48-72 uur, zonder rekening te houden met eerdere vaccinatie met Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Documentatie van de gebruikte dosering en het gebruikte product evenals de officiële testinterpretatie moeten worden verkregen en beschikbaar zijn in het onderzoeksdossier van de proefpersoon.

* Aan een IGRA wordt de voorkeur gegeven bij proefpersonen die zijn gevaccineerd met Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (te testen door het plaatselijke lab van de instelling). Documentatie van het gebruikte IGRA-product en het testresultaat moeten in de brondocumentatie van de proefpersoon aanwezig zijn.;9. Aanwezigheid van actieve enterale infecties (positieve uitslag van een ontlastingskweek en gevoeligheid). De aanwezigheid van Clostridium difficile of pseudomembraneuze colitis. Bekende actieve invasieve schimmelinfecties, zoals histoplasmose. Proefpersonen met een klinisch relevante onderliggende ziekte die hen vatbaar zou kunnen maken voor infecties. Een voorgeschiedenis van ernstige infectie (waarbij een parenteraal antibioticum en/of ziekenhuisopname nodig is) binnen 4 weken vóór het randomisatiebezoek of baselinebezoek. Pyoderma gangrenosum is toegestaan.;10. Pre-existente demyeliniserende aandoening zoals multiple sclerose of de novo epileptische aanvallen; onverklaarde sensorische, motorische of cognitieve, gedrags-, neurologische stoornissen of belangrijke afwijkingen waargenomen tijdens screening.;11. Bekende voorgeschiedenis van hiv-besmetting op basis van gedocumenteerde voorgeschiedenis met positieve serologische test of positieve hiv-serologie bij screening, getest in het plaatselijke lab van de instelling. (Opmerking: een gedocumenteerde negatieve hiv-test binnen één jaar vóór screening is aanvaardbaar en hoeft niet te worden herhaald).;12. Belangrijke gelijktijdige medische aandoeningen ten tijde van het screenings- of baselinebezoek, met inbegrip van, maar niet uitsluitend:

* Elke ernstige ziekte/aandoening of aanwijzingen voor een instabiele klinische aandoening (bijvoorbeeld renale, hepatische, hematologische, gastro-intestinale, endocriene, pulmonale, immunologische [bijv. syndroom van Felty] of plaatselijke actieve infectie/infectieziekte) die, naar het oordeel van de onderzoeker, het risico voor de proefpersoon aanzienlijk vergroot indien hij of zij deelneemt aan het onderzoek.

* Kanker of voorgeschiedenis van kanker of lymfoproliferatieve ziekte binnen de afgelopen 5 jaar (andere kanker dan geresceerde cutane basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom die is behandeld zonder aanwijzingen voor recidief).

* Links- of rechtszijdig hartfalen met inbegrip van symptomatische diastolische disfunctie of verhoging van troponine I (>0,05 ng/ml) zonder aanwijsbare oorzaak. Proefpersonen met screenings- of baselinewaarde van NPproBNP >124 pg/ml moeten een echocardiogram en een cardiologisch consult ondergaan om links- of rechtszijdig hartfalen uit te sluiten.

* Acut coronair syndroom (bijv. myocardinfarct, instabiele angina pectoris) en een voorgeschiedenis van belangrijke cerebrovasculaire ziekte binnen 24 weken voorafgaand aan screening. ;13. Aanwezigheid van een getransplanteerd orgaan. Huidtransplantaten ter behandeling van pyoderma gangrenosum zijn toegestaan.;14. Elke grote electieve operatie die tijdens het onderzoek gepland staat.;15. Eerdere aanwijzingen voor leverschade of toxiciteit ten gevolge van gebruik van methotrexaat.;Raadpleeg het protocol voor de volledige lijst met exclusiecriteria

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:	09-03-2012
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2013
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	EUCTR2010-023437-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01276509
CCMO	NL36139.018.11