

Een fase 2a open-label onderzoek ter beoordeling van de voorspelling van de respons van subcutaan toegediend golimumab met behulp van een transcriptomisch profiel bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 13-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

DOELSTELLINGEN EN HYPOTHESE Primaire doelstelling De primaire doelstelling is de beoordeling van de nauwkeurigheid van de Length-109 Probe Set Panel (een genetische test) bij het voorspellen van slijmvliesgenezing (d.w.z. verbetering in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsluisulceratie en -perforatie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40782

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROgECT

Aandoening

- Maagdarmsluisulceratie en -perforatie

Synoniemen aandoening

ontsteking van de dikke darm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Industry; Janssen Research & Development

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Golimumab, Voorspellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

WERKZAAMHEIDEVALUATIES/EINDPUNTEN

Werkzaamheidevaluaties bestaan uit:

* Mayo-score en partiële Mayo-score

* C-reactief proteïne (CRP)

* Fecale lactoferrine en fecale calprotectine

* Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

Klinische eindpunten

Klinische eindpunten zijn: slijmvliesgenezing, klinische respons en klinisch

remissie, alle in week 6 en week 30; verandering ten opzichte van de baseline

in de Mayo-score in week 6 en week 30; verandering ten opzichte van de baseline in de partiële Mayo-score, CRP-concentratie, fecale lactoferrineconcentratie en fecale calprotectineconcentratie, alle na verloop van tijd tot week 50; het verband tussen de UCEIS-score en de Mayo-endoscopiescore in week 0, week 6 en week 30; de partiële Mayo-scorerespons tot en met week 50 en de partiële Mayo-scoreremissie tot en met week 50.

FARMACOKINETISCHE EVALUATIES

Monsters van veneus bloed voor het meten van serumconcentraties van golimumab worden bij de proefpersonen verzameld in week 0, 6, 30, 50 en 58.

EVALUATIES IMMUNOGENICITEIT

Monsters van veneus bloed voor de beoordeling van antilichamen tegen golimumab worden bij de proefpersonen verzameld in week 0, 6, 30, 50 en 58.

BIOMARKEREVALUATIES

Biomarkerevaluaties omvatten:

* Slijmvliesbiopsie RNA en histologische monsters

- * Serummonsters voor biomarkers

- * Volbloed totaal RNA

Primair eindpunt

Het primaire eindpunt is de AUCROC van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de slijmvliesgenezing in week 6.

Belangrijkste secundaire eindpunten

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn:

- * De AUCROC van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de klinische respons in week 6 en in week 30.

- * De AUCROC van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de klinische remissie in week 6 en in week 30.

- * De AUCROC van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de slijmvliesgenezing in week 30.

Overige eindpunten

Overige eindpunten zijn: de AUCROC van subsets van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de slijmvliesgenezing, klinische respons en/of klinische remissie in week 6 en/of in week 30; de AUCROC van de Length-109 Probe Set Panel of subset daarvan bij het voorspellen van de partiële Mayo-respons en/of partiële Mayo-remissie in week 50; de AUCROC van moleculaire panel(s) geïdentificeerd uit genexpressieprofielen van volbloed bij het voorspellen van de slijmvliesgenezing, klinische respons en/of klinische remissie in week 6 en/of in week 30.

Secundaire uitkomstmaten

na

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SIMPONI® (golimumab) is een volledig humaan monoklonaal antilichaam met een immunoglobuline G1 (IgG1) zware-keten-isotype (G1m[z]-allotype) en een kappa lichte-keten-isotype. Het moleculair gewicht van golimumab varieert van 149.802 tot 151.064 dalton. Golimumab bindt met grote affiniteit en specificiteit aan humaan TNF* (tumornecrosefactor alfa) en neutraliseert de TNF*-bioactiviteit.

Sinds 2009 is subcutaan (SC) toegediend SIMPONI® (golimumab) goedgekeurd om op de markt te worden gebracht in de Verenigde Staten (VS), Canada, de Europese Unie (EU) en andere landen wereldwijd voor de indicaties reumatoïde artritis (RA), psoriatische artritis en de ziekte van Bechterew. SIMPONI® (golimumab) is vervolgens goedgekeurd om op de markt te worden gebracht in de VS voor de behandeling van colitis ulcerosa (CU).

Doel van het onderzoek

DOELSTELLINGEN EN HYPOTHESE Primaire doelstelling

De primaire doelstelling is de beoordeling van de nauwkeurigheid van de Length-109 Probe Set Panel (een genetische test) bij het voorspellen van slijmvliesgenezing (d.w.z. verbetering in de endoscopische weergave van het

slijmvlies) in week 6, zoals gemeten door de oppervlakte onder een Receiver Operating Characteristic (ROC) curve (AUCROC).

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen zijn:

1. De beoordeling van de nauwkeurigheid van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de klinische respons in week 6 en week 30, zoals gemeten door de AUCROC.
2. De beoordeling van de nauwkeurigheid van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de klinische remissie in week 6 en week 30, zoals gemeten door de AUCROC.
3. De beoordeling van de nauwkeurigheid van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de slijmvliesgenezing in week 30, zoals gemeten door de AUCROC.

De algemene veiligheid zal worden beoordeeld.

Onderzoeksopzet

OVERZICHT VAN HET DESIGN VAN HET ONDERZOEK

Dit is een fase 2a, open-label, multicenter onderzoek ter beoordeling van de nauwkeurigheid van de Length-109 Probe Set Panel bij het voorspellen van de respons op de behandeling met golimumab bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DOSERING EN TOEDIENING Alle proefpersonen die in het onderzoek zijn opgenomen ontvangen de goedgekeurde subcutane inductiedosis van 200 mg in week 0, gevolgd door 100 mg in week 2. In week 6 en de daaropvolgende weken tot week 50 ontvangen de proefpersonen de subcutane onderhoudsdosis van golimumab die is goedgekeurd voor CU in het land waarin het onderzoek wordt uitgevoerd. In landen waar geen lokale labeling is van golimumab bij patiënten met CU, wordt een onderhoudsdosis van 100 mg elke 4 weken (q4w) gebruikt. In week 0 en 2 wordt golimumab toegediend in het onderzoekscentrum. Aan het begin van week 6 hebben de proefpersonen de keuze om zichzelf, na een adequate training, thuis golimumab toe te dienen; de training moet gedocumenteerd zijn. De training vindt plaats in het onderzoekscentrum onder toezicht van een arts of verpleegkundige. Een verzorger kan ook worden getraind om golimumab toe te dienen. Proefpersonen die niet in staat zijn of niet bereid zijn zelf golimumab toe te dienen, komen voor elke toediening van golimumab terug naar het onderzoekscentrum.

Inschatting van belasting en risico

De voorspellende test (dat wil zeggen, de 109-lange probe set panel of gedeelten daarvan) ontwikkeld in de C0524T17 en C0524T18 studies, heeft het potentieel om patiënten met UC die mogelijk meer kans hebben om te reageren op de behandeling met golimumab te identificeren. Hoewel de voorspellendetest werd ontdekt in de ACT1 infliximab studie, wordt het nu geoptimaliseerd voor het voorspellen van de respons op golimumab. Deze studie wordt uitgevoerd om de eerdere bevindingen te bevestigen en uit te breiden. Hierdoor is verificatie van deze voorspellende test of subsets van dit panel bij patiënten met UC mogelijk.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Einsteinweg 101
Leiden 2333 CB
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Einsteinweg 101
Leiden 2333 CB
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)

Elke mogelijke deelnemer moet voldoen aan de volgende criteria om deel te kunnen nemen aan de studie:

1. Patienten moeten 18 jaar of ouder zijn
2. Moet de klinische diagnose UC hebben minimaal 3 maanden voor de screening
3. Moet de klinische diagnose van gematigd tot ernstig actieve ulceratieve colitis (UC) hebben, gedefinieerd als een basis (Week 0) Mayo score van 6 tot en met 12
4. Moet een screening endoscopie krijgen met een ≥ 2 endoscopie sub score volgens de Mayo score vastgesteld door een centrale interpretatie van de video endoscopie.
5. Eerdere of huidige medicatie voor UC moet zijn zoals per protocol (bladzijde 25-26)
6. Nog voor de screening endoscopie of bij de eerste invoer in het Mayo patientendagboek (welke van de twee zich als eerste voordoet) moet er aan de volgende voorwaarden voldaan worden:

-per protocol vereiste voor behandeling met 6- mercaptopurine, azathioprine, or methotrexaat;

-per protocol vereiste voor behandeling met orale 5-aminosalicylate of orale corticosteroiden;

-moet de behandeling minimaal 2 weken gestopt zijn voor rectale corticosteroiden, rectale 5-aminosalicylaat samenstellingen, parenterale corticosteroiden, totale parenterale voeding, pentoxifylline, thalidomide of gerelateerde middelen en antibiotica voor de behandeling van UC;

-moet de behandeling met 6-thioguanine, mercaptopurine en azathioprine minimaal 4 weken gestopt zijn

7. Moet een colonoscopie gehad hebben conform de tijdslijnen beschreven in het protocol voor het volgende: uitgebreide colitis gedurende ≥ 8 jaar; aandoening die zich ≥ 10 jaar beperkt tot de linkerzijde van de dikke darm; deelnemers van ≥ 45 jaar om vast te bepalen of er sprake is van adenomateuze poliepen.

Moet voldoen aan de tuberculose en hepatitis B virus screening voorwaarden zoals beschreven in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

de aanwezigheid van elk van de volgende:

1. ernstige uitgebreide colitis;
2. UC beperkt tot het rectum alleen of tot <20 cm van de dikke darm;
3. een stoma;
4. een fistel (of een voorgeschiedenis van een fistel);
5. symptomatische dikke of dunne darm obstructie;
6. adenomateuze dikke darm poliepen (of een voorgeschiedenis van adenomateuze dikke

darm poliepen); of een onbepaalbare colitis of klinische bevindingen die zouden kunnen wijzen op de ziekte van Crohn

7. Een geschiedenis van extensieve colon resectie (waarbij bijvoorbeeld minder dan 30 cm van de colon is overgebleven) of mucosale dysplasie van de colon;

8. mensen die een operatie nodig hebben (of binnen 2 maanden voor screening nodig gehad hebben) voor actieve gastrointestinale bloeding, peritonitis, intestinale obstructie, intra abdominale of pancreatische abces waar chirurgische drainering voor nodig is.

9. De volgende comedicatie of eerdere medicinale therapieën hebben gehad: biologische therapie gericht op de tumor necrose factor alfa (bijvoorbeeld infliximab , adalimumab , golimumab , etanercept , certolizumab) ; natalizumab binnen 12 maanden na de eerste golimumab toediening ; middelen die B - of T - cellen reduceren (bv , rituximab , alemtuzumab , of visilizumab) binnen 12 maanden na eerste golimumab toediening , of langer dan 12 maanden de B- of T - cellen blijven reduceren na voltooiing van de behandeling met lymfocyt reducerende middelen; ciclosporine, tacrolimus , sirolimus , of mycofenolaatmofetil binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste toediening van

golimumab ; vedolizumab binnen 8 weken vóór de eerste golimumab toediening ; aferese (dwz Adacolumn aferese) binnen 2 weken vóór de eerste toediening van golimumab ; elke experimentele geneesmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van golimumab of binnen 5

halfwaardetijden van het experimenteel middel , welke van de twee langer is ; of orale corticosteroïden in een dosis van meer dan 40 mg prednison of equivalent per dag

10. Ontvangen of verwacht te ontvangen elke levende virale of bacteriële vaccinatie binnen 8 weken (of langer zoals vermeld in de bijsluiter van het desbetreffende vaccin) vóór de eerste toediening van golimumab of een Bacille Calmette - Guérin (BCG) vaccinatie hebben gehad binnen 12 maanden na screening

11. Een voorgeschiedenis van, of daadwerkelijk ziekte, door de onderzoeker beschouwd als klinisch significant of een andere ziekte waarvan de onderzoeker veronderstelt dat deze de deelnemer uitsluit van deelname aan de studie of zou kunnen interfereren met de interpretatie van de studieresultaten.

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: 21-03-2014
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: golimumab
Generieke naam: Simponi
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2014
Soort: Eerste indiening
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-002042-36-NL

NCT01988961

NL48339.029.14