

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicenter fase 3-protocol met parallelle groepen ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling met Ustekinumab bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 03-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

INDUCTIEONDERZOEK Primaire doelstellingen:* Het evalueren van de werkzaamheid van intraveneus (IV) ustekinumab bij het induceren van klinische remissie bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU.* Het evalueren van de veiligheid van IV...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44076

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

UNIFI

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Sponsor Janssen-Cilag International NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Fase 3 studie, Placebo gecontroleerd, Ustekinumab (STELARA®)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De werkzaamheidsbeoordelingen zullen het volgende omvatten:

- * Mayo-score en gedeeltelijke Mayo-score
- * Endoscopische index voor de ernst van colitis ulcerosa ('Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity' - UCEIS)
- * C-reactief proteïne
- * Fecaal lactoferrine en fecaal calprotectine
- * Vragenlijst over inflammatoire darmziekte ('Inflammatory Bowel Disease Questionnaire' - IBDQ)
- * Korte gezondheidsenquête met 36 punten ('36-item Short Form Health Survey' - SF-36)
- * EuroQol-5D-gezondheidsvragenlijst (EQ-5D)

Het primaire eindpunt van het inductieonderzoek is klinische remissie in week

8.

Het primaire eindpunt van het onderhoudsonderzoek is klinische remissie in week 44.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende zijn de belangrijkste secundaire eindpunten in het inductieonderzoek, gegeven in de volgorde waarin ze getest zullen worden: endoscopische genezing in week 8; klinische respons in week 8; de wijziging ten opzichte van de inductie-uitgangswaarde in de totale score op de IBDQ in week 8.

De volgende zijn de belangrijkste secundaire eindpunten in het onderhoudsonderzoek, gegeven in de volgorde waarin ze getest zullen worden: behoud van klinische respons tot en met week 44; endoscopische genezing in week 44; behoud van klinische remissie tot en met week 44 onder die proefpersonen die klinische remissie hadden bereikt bij de onderhoudsuitgangswaarde; klinische remissie en het niet krijgen van gelijktijdige corticosteroïden in onderhoudsweek 44 onder die proefpersonen die gelijktijdige corticosteroïden kregen bij de onderhoudsuitgangswaarde. Aantal deelnemers met klinische remissie en die geen gelijktijdige corticosteroïden in week 44 krijgen. Aantal deelnemers met klinische remissie onder degenen die klinische remissie bereikten in het baseline onderhoudsonderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ustekinumab (STELARA®) is een volledig humaan immunoglobuline G1 kappa (IgG1k)-monoklonaal antilichaam tegen humaan interleukine (IL)-12/23p40 dat met

hoge affiniteit bindt aan humaan IL-12 en IL-23. Ustekinumab voorkomt biologische activiteit van IL-12 en IL-23 door hun interactie met hun IL-12R*1-receptorproteïne aan het celoppervlak te voorkomen. Via dit werkingsmechanisme neutraliseert ustekinumab op doeltreffende wijze IL-12 (Th1)- en IL-23 (Th17)-gemedieerde cellulaire responsen. Afwijkende regulatie van IL-12 en IL-23 werd in verband gebracht met meerdere immuungemedieerde ziektes, waaronder inflammatoire darmziekte ('inflammatory bowel disease' - IBD). Daarom kan het binden en remmen van de IL-12/23p40-subeenheid een doeltreffende behandeling leveren voor IBD, inclusief de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (CU).

Ustekinumab kreeg wereldwijd toestemming om op de markt gebracht te worden, waaronder in landen in Noord-Amerika, Europa, Zuid-Amerika en de Aziatisch-Pacifische regio, voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische matige tot ernstige plaquepsoriasis of actieve psoriatische artritis. Ustekinumab wordt momenteel geëvalueerd in een fase 3-ontwikkelingsprogramma voor de ziekte van Crohn.

Gegevens van voltooide fase 2-onderzoeken naar ustekinumab bij de ziekte van Crohn, samen met de gedeelde biologie en de gelijkaardige respons op huidige behandelingen tussen de ziekte van Crohn en CU, geven een beduidende wetenschappelijke en klinische reden om de aanpak van een rechtstreekse overstap naar fase 3 voor het onderzoek naar ustekinumab bij CU te rechtvaardigen. In vergelijking met goedgekeurde behandelingen voor CU (d.w.z. tumornecrosefactorantagonisten en de anti- α 4 β 7-integrineantagonist, vedolizumab) biedt ustekinumab de mogelijkheid voor een geschikter behandelingsregime, met subcutane (SC) toediening om de 8 tot 12 weken tijdens onderhoud, evenals een nieuw werkingsmechanisme bij de behandeling van CU en een gedocumenteerd lange termijn veiligheidsprofiel.

Het fase 3-ontwikkelingsprogramma voor ustekinumab bij de behandeling van CU zal uitgevoerd worden als enkelvoudig protocol maar zal ontworpen en geanalyseerd worden als 2 afzonderlijke onderzoeken, namelijk een inductieonderzoek en een onderhoudsonderzoek.

Doel van het onderzoek

INDUCTIEONDERZOEK

Primaire doelstellingen:

- * Het evalueren van de werkzaamheid van intraveneus (IV) ustekinumab bij het induceren van klinische remissie bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU.
- * Het evalueren van de veiligheid van IV ustekinumab bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU.

ONDERHOUDSONDERZOEK

Primaire doelstellingen:

- * Het evalueren van klinische remissie voor SC onderhoudsregimes met ustekinumab bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU, geïnduceerd tot klinische respons met ustekinumab.

* Het evalueren van de veiligheid van SC onderhoudsregimes met ustekinumab bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU, geïnduceerd tot klinische respons met ustekinumab.

Verkennde doelstelling bij inductie en onderhoud:

* Het evalueren van respons, gebruikmakend van de Mayo-score zonder de subscore voor de algemene beoordeling door de arts ('physician's global assessment' - PGA).

Onderzoeksopzet

Het fase 3-ontwikkelingsprogramma voor ustekinumab bij de behandeling van CU zal uitgevoerd worden als enkelvoudig protocol maar zal ontworpen en geanalyseerd worden als 2 afzonderlijke onderzoeken, namelijk een inductieonderzoek en een onderhoudsonderzoek. Beide onderzoeken zullen gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-onderzoeken met parallelle groepen naar ustekinumab zijn bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU. Het inductieonderzoek zal zich richten op proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU die een onvoldoende respons vertonen op conventionele of biologische behandeling of deze niet verdragen. Het onderhoudsonderzoek zal bestaan uit een gerandomiseerd intrekkingsonderzoek dat zich richt op proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU die een klinische respons vertonen op inductiebehandeling met IV ustekinumab. Over het algemeen zal in het programma ustekinumab-behandeling worden geëvalueerd bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU gedurende ten minste 1 jaar van inductie- en onderhoudsbehandeling. Na voltooiing van het onderhoudsonderzoek tot en met week 44 zullen in een lange termijn verlenging ('long-term extension' - LTE) geschikte proefpersonen gedurende een bijkomende 3 jaar worden gevolgd.

Tijdens de gehele inductie- en onderhoudsonderzoeken zullen werkzaamheid, farmacokinetiek (PK), biomarkers en veiligheid beoordeeld worden op tijdpunten die zijn aangegeven in de gepaste Schema's voor tijdpunten en voorvallen. Bloedmonsters voor farmacogenomische analyses zullen afgenomen worden bij proefpersonen die afzonderlijk instemmen met dit onderdeel van het onderzoek (waar lokale regelgeving dit toelaat). Deelname van proefpersonen aan farmacogenomisch onderzoek is optioneel.

Een tussentijdse analyse om futiliteit te beoordelen is gepland wanneer de eerste 30% van de proefpersonen die gerandomiseerd werden naar het inductieonderzoek ofwel het inductiebezoek voor week 8 hebben afgelegd, ofwel deelname aan het onderzoek vóór week 8 hebben stopgezet.

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole zal aangetrokken worden voor dit onderzoek.

Het einde van het CNT01275UC03001-onderzoek is gedefinieerd als de datum waarop de laatste proefpersoon het laatste bezoek in de LTE heeft afgelegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inductie: Een doelgroep van 951 proefpersonen zal gerandomiseerd worden in een verhouding van 1:1:1 naar 1 van 3 behandelingsgroepen en zal in week 0 de aan hen toegewezen IV-dosis van het onderzoeksmiddel krijgen: > Placebo IV > Ustekinumab 130 mg IV > Op gewichtsbereik gebaseerde ustekinumab-doses van bij benadering ustekinumab 6 mg/kg IV (d.w.z. ustekinumab ongeveer 6 mg/kg IV): *Ustekinumab 260 mg (gewicht >55 kg) *Ustekinumab 390 mg (gewicht >55 kg maar >85 kg) *Ustekinumab 520 mg (gewicht >85 kg) In week 8 zullen alle proefpersonen geëvalueerd worden wat betreft het primaire eindpunt van klinische remissie en wat betreft klinische respons. Verdere toediening van het onderzoeksmiddel zal bepaald worden aan de hand van de status van klinische respons (met gebruikmaking van de Mayo-endoscopiesubscore die is toegewezen door de plaatselijke endoscopist) in week 8, en wel als volgt: > Proefpersonen die een klinische respons vertonen in week 8 komen in aanmerking om aan het onderhoudsonderzoek te beginnen. > Proefpersonen die geen klinische respons vertonen in week 8 zullen als volgt ustekinumab krijgen: *Proefpersonen die in week 0 gerandomiseerd werden naar placebo zullen in week 8 1 dosis ustekinumab krijgen van ongeveer 6 mg/kg IV plus placebo SC (om de blindering te behouden). *Proefpersonen die in week 0 gerandomiseerd werden naar ustekinumab zullen in week 8 1 dosis ustekinumab krijgen van 90 mg SC plus placebo IV (om de blindering te behouden). In week 16 zullen de proefpersonen die in week 8 geen klinische respons vertoonden opnieuw geëvalueerd worden wat betreft klinische respons (status van klinische respons zal gebaseerd worden op de Mayo-endoscopiesubscore die is toegewezen door de plaatselijke endoscopist): *Proefpersonen die in week 16 een klinische respons bereiken, komen in aanmerking om aan het onderhoudsonderzoek te beginnen. *Proefpersonen die in week 16 geen klinische respons bereiken, zullen niet met het onderhoudsonderzoek beginnen en zullen ongeveer 20 weken na hun laatste toediening van het onderzoeksmiddel (d.w.z. week 8) een follow-upbezoek voor de veiligheid afleggen. Onderhoud: Een doelgroep van 327 proefpersonen die een klinische respons hebben op inductie met IV ustekinumab zal gerandomiseerd worden in een verhouding van 1:1:1 naar 1 van 3 behandelingsgroepen en zal in onderhoudsweek 0 de aan hen toegewezen SC-dosis van het onderzoeksmiddel krijgen: > Placebo SC > Ustekinumab 90 mg SC elke 12 weken (q12w) > Ustekinumab 90 mg SC elke 8 weken (q8w) De primaire populatie in het onderhoudsonderzoek zal bestaan uit proefpersonen die tijdens de inductie een klinische respons hadden op IV ustekinumab: > Proefpersonen die gerandomiseerd werden om ustekinumab te krijgen in week 0 van het inductieonderzoek en die in inductieweek 8 een klinische respons vertoonden. > Proefpersonen die gerandomiseerd werden om placebo te krijgen in week 0 van het inductieonderzoek en die in inductieweek 8 geen klinische respons vertoonden, maar die in inductieweek 16 een klinische respons hadden nadat ze in inductieweek 8 een dosis IV ustekinumab hadden gekregen. Bijkomende proefpersonen die met het onderhoudsonderzoek beginnen en die geen deel zullen uitmaken van de primaire populatie, zullen bestaan uit: > Proefpersonen die een klinische respons vertonen op inductie met placebo IV, zullen placebo SC krijgen. > Proefpersonen die een vertraagde respons hadden op ustekinumab-inductie (d.w.z. hadden geen klinische respons in inductieweek 8 maar hadden een klinische respons in inductieweek 16) zullen ustekinumab 90 mg SC q8w krijgen. Alle proefpersonen zullen hun toegewezen dosis van SC onderzoeksmiddel ontvangen bij onderhoud Week 0. Daarna, om de blindering te handhaven, zullen alle proefpersonen onderzoeksmiddel ontvangen op alle geplande onderzoeksmiddel toedieningsbezoeken gespecificeerd in het Time and Events schema voor onderhoud. Proefpersonen zullen bij elk bezoek beoordeeld worden op klinische opvlamming.

Inschatting van belasting en risico

Aantal bloed afnames: 58 x 7,07 ml per bezoek = 410 ml in totaal. Patiënt kan ongemak van de naald ervaren tijdens bloed afname.

Aantal bezoeken aan de onderzoeksarts / ziekenhuis: 58 bezoeken.

Intraveneuze injecties: 2 x 250 ml. Patiënt kan lokaal ongemak van de naald ervaren tijdens IV injectie.

Subcutane injecties: 50 x 1 ml. Patiënt kan lokaal ongemak van de naald ervaren tijdens SC injectie.

Lichamelijk onderzoek: 6 keer tijdens de studie. Patiënt kan mogelijk geen last of risico ondervinden van lichamelijk onderzoek.

Vragenlijsten: zullen worden gegeven aan de patiënt om in te vullen, in totaal 8 keer tijdens de studie.

Mayo Dagboekje: zal aan de patiënt worden gegeven tijdens het onderzoek om bij te houden; patiënt moet dagboekje terug geven aan onderzoeksarts (21 keer tijdens de studie).

Bristol Ontlasting Vorm (BSF) dagboek: zal aan de patiënt worden gegeven tijdens het inductiegedeelte van het onderzoek om bij te houden; patiënt moet dagboekje terug geven aan onderzoeksarts (5 keer tijdens de studie).

Fysiek ongemak van ECG: de patiënt kan wellicht lokaal ongemak van de kleverige padges ervaren (1 keer tijdens de studie).

Fysiek ongemak van rontgenfoto van de borstkas: de patiënt zal wellicht geen ongemak van thoraxfoto ervaren (1 keer tijdens het onderzoek).

Fysiek ongemak van endoscopie met biopsie: patiënt kan ongemak ervaren van de buis die in het rectum in dikke darm wordt ingebracht (in totaal 5 keer).

Mogelijke bijwerkingen van de behandeling: gemelde bijwerkingen van de studie medicatie.

Mogelijk effect van het gebruik van placebo: wellicht zal de patiënt geen klinisch voordeel hebben van het krijgen van placebo.

Ontlastingsonderzoek: 13 keer tijdens het onderzoek. Patiënt kan dit ervaren als last om zijn / haar ontlasting op te vangen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

Beerse B-2340

BE

Wetenschappelijk

Janssen Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
BE

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)

- Heeft een klinische diagnose van colitis ulcerosa (UC) ten minste 3 maanden vóór Screening;- Heeft matig tot ernstig actieve UC, gedefinieerd als basislijn (week 0) Mayo score van 6-12, incl. een screening endoscopie subscore van de Mayo-score groter dan of gelijk aan ($> =$) 2 zoals bepaald door een centrale lezing van de video endoscopie;- Heeft gefaald biologische therapie, dat wil zeggen, is behandeld met 1 of meer tumor necrose factor (TNF) antagonisten of vedolizumab bij een dosis goedgekeurd voor de behandeling van UC, en heeft een gedocumenteerde geschiedenis van niet reageren op of tolereren van een dergelijke behandeling; OF naïef op biologische therapie (TNF-antagonisten of vedolizumab) of heeft biologische therapie gekregen, maar heeft een niet aangetoonde geschiedenis van het niet reageren op of tolereren van een biologische therapie en heeft een voorafgaande of huidige UC medicatie geschiedenis die ten minste 1 van het volgende bevat;;a. Ontoereikende respons op of het niet verdragen van huidige behandeling **met orale corticosteroïden of immunomodulatoren (6 mercaptopurine [6-MP] of azathioprine [AZA]) OF;b. Geschiedenis van het niet reageren op of tolereren van ten minste 1 van de volgende therapieën: orale of IV corticosteroïden of immunomodulatoren (6-MP of AZA) OF;c. Geschiedenis van afhankelijkheid van corticosteroïden (dat wil zeggen, het onvermogen om succesvol corticosteroïden af te bouwen zonder de terugkomst van de symptomen van UC);- Voor de eerste toediening van studie agent moet aan de volgende voorwaarden worden voldaan: vedolizumab moet zijn stopgezet voor ten minste 4 maanden en anti-tumor necrosis

factoren (TNFs) [of goedgekeurde biosimulans voor deze therapieën] voor gedurende ten minste 8 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft ernstige uitgebreide colitis en heeft dreigend risico van colectomie;- Heeft UC beperkt tot alleen het rectum of tot <20 centimeter (cm) van de dikke darm;- Aanwezigheid van een stoma of geschiedenis van een fistel;- Deelnemers met een geschiedenis van uitgebreide colonic resectie (bijvoorbeeld minder dan 30 cm van de dikke darm resterend) dat een adequate evaluatie van het effect van de studie agent op klinische ziekte activiteit zou voorkomen ; - Deelnemers met een geschiedenis van colonic mucosale dysplasie;- De deelnemers zullen niet worden uitgesloten van de studie vanwege een pathologie bevinding van "onbepaalde dysplasie met reactieve atypie"

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-12-2015
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Stelara
Generieke naam:	Ustekinumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2014-005606-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02407236
CCMO	NL53910.028.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-04-2020

Totaal aantal deelnemers: 19