

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd multicenter onderzoek dat bestaat uit twee delen naar de veiligheid en werkzaamheid van VAY736 bij patiënten met een auto- immuun hepatitis, die onvoldoende baat hebben bij de standaardbehandeling of die deze niet verdragen (AMBER)

Gepubliceerd: 18-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deel 1 - Het bepalen van de effecten van verschillende ianalumab-doses op ALT normalisatie in week 24 bij patiënten met AIH die onvoldoende reageren of intolerant zijn voor standaardtherapie..Deel 2 - Bevestiging van de werkzaamheid (biochemische en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48945

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CVAY736B2201 (AMBER)

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Auto-immuun hepatitis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Auto-immuun hepatitis, fase 2, placebo, VAY736

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1 - Het bepalen van de effecten van verschillende ianalumab-doses op ALT normalisatie in week 24 bij patiënten met AIH die onvoldoende reageren of intolerant zijn voor standaardtherapie..

Deel 2 - Bevestiging van de werkzaamheid (biochemische en histologische remissie) en veiligheid van de dosis bepaald uit deel 1 van dit onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

- Bepalen van dose-response relatie van VAY736 aan de hand van normalisatie van ALT op week 24.

Deel 2:

- Aantonen dat VAY736 normalisatie van ALT verbetert op week 52, ten opzichte van placebo.

- Aantonen van histologische remissie met VAY736 op week 52, ten opzichte van

placebo.

- Aantonen van effect van VAY736 op FACIT-F vragenlijst op week 52, ten opzichte van placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Auto-immuun hepatitis (AIH) is een chronische auto-immuunziekte van onbekende etiologie gekenmerkt door hypergammaglobulinemie, aminotransferase-verhogingen, histologische veranderingen en specifieke auto-antilichamen.

AIH kenmerkt zich door significante morbiditeit en potentieel dodelijke afloop (onbehandelde mortaliteit na 5 jaar is 75%).

Het behandelingsdoel in AIH is onderdrukking van leverontsteking en het voorkomen van progressie van cirrose en leverfalen. Huidige behandeling bestaat voornamelijk uit het toedienen van corticosteroiden, azathioprine, of combinatie van beide.

Niet alle patiënten reageren volledig op conventionele behandeling met prednisolone en azathioprine, en anderen kunnen behandelingsgerelateerde bijwerkingen ontwikkelen, waardoor stoppen met medicatie noodzakelijk is. Daarom zijn nieuwe en gerichte behandelingen nodig om de ziekteactiviteit beter te beheersen bij deze AIH-patiënten.

Doel van het onderzoek

Deel 1 - Het bepalen van de effecten van verschillende ianalumab-doses op ALT normalisatie in week 24 bij patiënten met AIH die onvoldoende reageren of intolerant zijn voor standaardtherapie..

Deel 2 - Bevestiging van de werkzaamheid (biochemische en histologische remissie) en veiligheid van de dosis bepaald uit deel 1 van dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Deel 1 is een gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, dubbelblind, multicenter, parallelle groep onderzoek in ongeveer 80 volwassen patiënten met type 1 auto-immuun hepatitis.

Patiënten worden gerandomiseerd in vier studie armen, die als volgt behandeld worden:

Arm 1: VAY736 5 mg s.c. om de vier weken (q4w);

Arm 2: VAY736 50 mg s.c. q4w;

Arm 3: VAY736 300 mg s.c.q4w;

Arm 4: Placebo s.c. q4w
terwijl corticosteroïden en / of azathioprine worden voortgezet.

Aan het einde van de 24 weken behandeling zal de primaire analyse en dosis-responsmodellering zijn uitgevoerd om de dosis te bepalen die moet worden geëvalueerd in deel 2. Patiënten in de placebo arm gaan over naar VAY736 150 mg s.c. q4w behandeling vanaf week 28. Patiënten van de VAY736 arm zullen doorgaan met de toegewezen dosis van actief geneesmiddel, met de laatste dosis in week 48 toegediend.

Deel 2 is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind multicenter, parallelle groep onderzoek in ongeveer 280 AIH patiënten om de werkzaamheid en veiligheid van VAY736 te bevestigen voor de dosis bepaald in deel 1. De deel 2-populatie verschilt van deel 1 in de insluiting van (i) elk type AIH patiënt, en (ii) AIH patiënten van 16 tot 75 jaar. In deel 2 worden patiënten gerandomiseerd in een 5: 2 verhouding VAY736;placebo.

Deel 2 zal pas beginnen nadat een juiste dosis VAY736 is geïdentificeerd uit deel 1 van het onderzoek. Studieontwerp wordt eventueel aangepast aan de hand van resultaten uit deel 1 van dit onderzoek. Voor deel 2 zal een andere groep patiënten worden geïncludeerd (dat wil zeggen dat patiënten uit deel 1 niet kunnen meedoen aan deel 2).

Onderzoeksproduct en/of interventie

VAY736 of placebo

Inschatting van belasting en risico

- Bij deelname aan deel 1 of 2 : Minimaal 22 of 23 bezoeken variërend 1-4 uur, totale studieduur minimaal 76 weken.
- Dag 1 visite duurt 8 uren zodat arts patiënt in de gaten kan houden na eerste studiemedicatie injectie. Dit geldt ook voor Week 28 visite in Deel 1.
- Volledig lichamelijk onderzoek: Prescreening (bij behandeling met MMF/MPA), Screening, Baseline, Week 24 en 52
- Verkort lichamelijk onderzoek: Alle andere visites.
- Biopt van lever in deel 1: Screening en week 24
- Biopt van lever in deel 2: Screening en week 52
- Subcutane injecties: vanaf randomisatie iedere 4 weken twee injecties. Bij eerste studiemedicatie injectie wordt vooraf intraveneus prednisolon toegediend.
- Bloedafname: ieder bezoek
- Invullen van vragenlijsten: 4 keer
- Hartslag, bloeddruk, gewicht: bijna iedere visite
- Urine dipstick: bijna iedere visite
- Fibroscan: 3 keer
- ECG: 4 keer
- Optioneel: 1x extra bloedafname voor farmacogenetisch onderzoek

Risico's bij injecties studiemedicatie:

- Acute reactie op injectie bij eerste toediening. Bijwerking is meestal mild tot gemiddeld van ernst.
- Milde tot gemiddelde infecties van bovenste luchtwegen.
- Neutropenia ten gevolge van daling van B-cellen. Nog niet gemeld bij VAY736
- Allergische reacties
- Bloedingen bij het nemen van leverbiopt.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- AIH diagnose volgens International Autoimmune Hepatitis Group criteria
- Lever biopt met Ishak modified HAI score gelijk of groter dan 5.
- Onvolledige response of intolerantie voor standaard behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van B-cell depleting therapie.
- Noodzakelijk en frequent gebruik van geneesmiddelen die hepatotoxisch zijn.
- Gedecompenseerde levercirrose
- Diagnose van overlap met andere AIH syndromen (b.v. AIH+PBC, AIH+PSC)
- Drugs/medicijn gerelateerde AIH bij screening of geschiedenis ervan.
- Alcohol of drugs misbruik
- Bekend met maligniteit van een orgaan.
- Zwangere of borstvoedende vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: ianalumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	EUCTR2017-001555-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03217422
CCMO	NL63270.058.17