

Een prospectief Multi centrum Randomisatie Gecontroleerd, Open-label Onderzoek ter vergelijking van de Effectiviteit van Subcutane Infliximab Monotherapy en Subcutane Infliximab met Concomitant Immunosuppressiva in de Behandeling van Milde tot Ernstige Ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 25-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het doel van deze studie is om de werkzaamheid van subcutane IFX te onderzoeken bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn met en zonder gelijktijdige immunosuppressie, gemeten aan de hand van het aantal patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54347

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIRECT CD

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Chronische darm ziekten, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Celtrion, Farmaceutisch bedrijf; Celltrion en medicatie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatie therapie, Infliximab, Subcutaan, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie patiënten met corticosteroïdvrije klinische remissie (zoals gedefinieerd door CDAI <150) EN endoscopische respons (een daling van ten minste 50% in SES-CD vergeleken met baseline) in week 26

Secundaire uitkomstmaten

Proportie patiënten in endoscopische remissie in week 26 (gedefinieerd als de afwezigheid van ulceraties groter dan 5 mm)

Percentage patiënten met endoscopische remissie in week 26 (gemeten aan de hand van SES-CD ≤ 2)

Percentage patiënten met endoscopische respons in week 26 (gemeten aan de hand van ten minste 50% afname van de SES-CD in vergelijking met de uitgangswaarde)

Percentage patiënten met corticosteroïdvrije klinische remissie in week 26

(gedefinieerd als een CDAI<150)

Het percentage patiënten met diepe remissie in CSF in week 26, zoals
gedefinieerd door corticosteroïdvrije klinische (CDAI <150) EN endoscopische
remissie (gedefinieerd als de afwezigheid van ulceraties groter dan 5 mm)

Percentage patiënten in klinische remissie in week 2, 4, 8, 14 en 26

(gedefinieerd als een CDAI<150)

Percentage patiënten dat klinische respons bereikte in week 2, 4, 8, 14 en 26

(gedefinieerd als een CDAI<70)

Percentage patiënten dat een klinische respons bereikte in week 26

(gedefinieerd als een CDAI<100)

Percentage patiënten met symptomatische remissie in week 2, 4, 8, 14 en 26

(gedefinieerd als een PRO-2, ontlastingsfrequentie en buikpijn, <8)

Percentage patiënten dat een symptomatische respons bereikte in week 2, 4, 8,

14 en 26 (gedefinieerd als een PRO-2-8)

Tijd tot symptomatische remissie (gedefinieerd als een PRO-2,

ontlastingsfrequentie en buikpijn <8)

Percentage patiënten met biochemische remissie in week 8, 14 en 26 (CRP $\leq$ 5,0 mg / l en fecaal calprotectine <250 mg / g)

Tijd tot biochemische remissie (CRP $\leq$ 5,0 mg / l en fecale calprotectine <250 mg / g)

Percentage patiënten dat een minimaal klinisch belangrijk verschil in kwaliteit van leven bereikte in week 2, 4, 8, 14 en week 26 vergeleken met de uitgangswaarde, zoals beoordeeld door de IBDQ- en EQ-5D-5L-vragenlijst

Percentage patiënten dat anti-drug antilichamen (ADA) tegen IFX ontwikkelt in week 2, 4, 8, 14 en 26, gemeten door middel van een medicamenteuze test

IFX-dalwaarden in week 2, 4, 8, 14 en 26

HLA-haplotypering en genotypering voor correlatie met werkzaamheid en ADA-ontwikkeling

DNA methylatie associatie IFX therapie response

Thiopurinemetabolieten bij baseline, week 14 en week 26 (voor patiënten gerandomiseerd voor de combinatietherapiegroep, alleen bij baseline voor degenen in de monotherapiegroep en met eerder IS-gebruik)

Percentage patiënten met IFX-dalspiegels van > 5 ug / ml in week 26

Percentage patiënten dat histologische genezing bereikt in week 26

Percentage patiënten (van degenen met actieve perianale ziekte bij baseline) in klinische remissie en respons van hun perianale ziekte, zoals gedefinieerd door de fistula drainage assessment (FDA) in week 26

Percentage patiënten met extraintestinale manifestaties in week 26 in vergelijking met baseline

Bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (CD) is een chronische inflammatoire darmziekte (IBD) die resulteert in progressieve darmbeschadiging en invaliditeit. Aangezien curatieve therapie nog niet beschikbaar is, is CD een levenslange ziekte en de therapie heeft tot doel remissie op korte termijn te induceren en remissie op lange termijn te behouden. De erkenning dat chronische en onbehandelde ontstekingen, zelfs als ze asymptomatisch zijn, uiteindelijk tot slechte resultaten leiden, leidt tot behandelingsdoelen die evolueren naar een combinatie van klinische en endoscopische remissie.

Tijdens een recent onderzoek met 1 jaar heeft aangetoond dat de werkzaamheid en veiligheid van de SC- en IV-formuleringen vergelijkbaar is en niet beïnvloed werd door een omschakeling van patiënten van IV naar SC-toediening. Interessant genoeg is de SC-formulering van IFX in verband gebracht met lagere immunogeniciteit (d.w.z. lagere snelheid van vorming van antilichamen tegen geneesmiddelen) in vergelijking met continue IV-behandeling zowel bij de RA (69 versus 33% in IV 3 mg / kg versus SC 120 mg EOW tot en met w30) als bij de

IBD-populatie (54 vs 38% IV 5 mg / kg vs SC 120/240 mg EOW tot en met w30). In deze studies kregen patiënten, voor zover wij weten, niet systematisch een gelijktijdige immunosuppressieve behandeling toegewezen. Langdurig gebruik van immunosuppressieve combinatietherapie is in verband gebracht met verhoogde infectierisico's en maligniteit.

Toediening van IFX in combinatie met immunosuppressiva combinatietherapie bij CD leidt tot verbeterde resultaten, en het voordeel van combinatietherapie lijkt voornamelijk te worden bepaald door het effect van thiopurines op de farmacokinetiek en immunogeniciteit van infliximab bij patiënten die combinatietherapie gebruiken. De literatuurgegevens zijn echter tegenstrijdig over het langetermijnrisico op infectie en maligniteit bij patiënten die een combinatiebehandeling ondergaan in vergelijking met anti-TNF-monotherapie, dus monotherapie zou de voorkeur hebben in termen van veiligheid op de lange termijn.

Amendement 02-05-2023

De serum concentraties van 12 patiënten zijn verzameld en geanalyseerd om de Pk model te verifiëren. De serum concentraties waren lager dan verwacht. Volgens de nieuwe pk model moet de doseerschema dus aangepast worden als volgt: Inductie- 480 mg week 0, 240 mg week 2 en daarna 180 mg om de week voor patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 80kg en 240mg om de week voor patiënten met een lichaamsgewicht van 80kg of zwaarder.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de werkzaamheid van subcutane IFX te onderzoeken bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn met en zonder gelijktijdige immunosuppressie, gemeten aan de hand van het aantal patiënten met corticosteroïdvrije klinische remission (zoals gedefinieerd door een CDAI <150). en endoscopische respons (zoals gedefinieerd door een SES-CD-daling van ten minste 50%) in week 26. We veronderstellen dat subcutane IFX-monotherapie niet inferieur is aan subcutane IFX met gelijktijdige immunosuppressie bij het induceren van dit gecombineerde primaire eindpunt van klinische remissie van liquor en endoscopisch reactie in week 26.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerde gecontroleerde studie in meerdere centra om de werkzaamheid te onderzoeken van subcutane infliximab-monotherapie in vergelijking met subcutane infliximab in combinatie met gelijktijdige immunosuppressie bij het induceren van klinische remissie van liquor en endoscopische respons na 26 weken behandeling.

Aan dit onderzoek zullen 158 proefpersonen deelnemen op ongeveer 13-20 locaties

in Nederland (perifere en academische ziekenhuizen). De geschatte inschrijving is 0,5 patiënt / centrum / maand, wat leidt tot een inclusieduur van 16 maanden zodra alle centra open zijn. De eerste inschrijving wordt verwacht in Q1 2021.

Behandelings armen:

Groep 1: Subcutane IFX-monotherapie 240 mg in week 0 en week 2 en daarna 120 mg EOW

Groep 2: subcutane IFX 240 mg in week 0 en week 2 en vervolgens 120 mg EOW in combinatie met immunosuppressiva

Willekeurig toegewezen aan een van deze groepen in een verhouding van 1: 1. Randomisatie wordt gestratificeerd op basis van immunosuppressief gebruik bij screening.

Per amendement - nieuwe behandelings armen:

Groep 1 : Subcutane IFX-monotherapie 480 mg in week 0, 240 mg week 2 en daarna 120 mg EOW (patiënten minder dan 80 kg) en 240 EOW (patiënten 80 kg en hoger)

Groep 2 : Subcutane IFX 480 mg in week 0, 240 mg week 2 en daarna 120 mg EOW (patiënten minder dan 80 kg) en 240 EOW (patiënten 80 kg en hoger) met immunosuppressiva

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na het geven van toestemming wordt de patiënt centraal gerandomiseerd (1: 1) naar ofwel infliximab mono- of combinatiebehandeling. Na de screeningsprocedure zullen patiënten die gerandomiseerd zijn naar de monotherapiegroep, beginnen met subcutane IFX-monotherapie van 240 mg in week 0 en 2 en daarna 120 mg EOW. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar IFX-combinatietherapie zullen ook starten met subcutane IFX 240 mg in week 0 en 2 en vervolgens 120 mg EOW en zullen ook 6-mercaptopurine 1-1,5 mg / kg krijgen (of als ze al azathioprine of thioguanine gebruiken, zullen ze een continue dosering 2-2,5 krijgen. mg / kg of 20 mg eenmaal daags, tenzij shunter-status, metabolietspiegels of eerdere bijwerkingen anders suggereren) of in geval van bijwerkingen of de individuele overweging van de onderzoeker, in plaats van thiopurine, methotrexaat 15 mg/week s.c. in combinatie met foliumzuur 5 mg/week is zo snel mogelijk te starten. Per amendement: Patiënten die gerandomiseerd zijn naar IFX-combinatietherapie zullen ook starten met subcutane IFX 480 mg op week 0 en 240 op week 2 en vervolgens 120 mg EOW (minder dan 80 kg) of 240 EOW (80 kg en zwaarder) en zullen ook 6-mercaptopurine 1-1,5 mg / kg krijgen (of als ze al azathioprine of thioguanine gebruiken, zullen ze een continue dosering 2-2,5 krijgen. mg / kg of 20 mg eenmaal daags, tenzij shunter-status, metabolietspiegels of eerdere bijwerkingen anders suggereren) of in geval van bijwerkingen of de individuele overweging van de onderzoeker, in plaats van thiopurine, methotrexaat 15 mg/week s.c. in combinatie met foliumzuur 5 mg/week is zo snel mogelijk te starten. Volgens lokale protocollen moet, als de dosering van gelijktijdige immunosuppressie geleidelijk wordt opgebouwd, de beoogde dosis van gelijktijdige immunosuppressie bereikt zijn tegen de week 2 toediening van het onderzoeksproduct. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar IFX-monotherapie zullen niet gelijktijdig immunosuppressie krijgen, of als ze al gelijktijdige immunosuppressie krijgen, zal de immunosuppressieve behandeling bij screening worden stopgezet. Het doel van deze

studie is om de werkzaamheid van subcutane IFX te onderzoeken bij de behandeling van matige tot ernstige ziekte van Crohn met en zonder gelijktijdige immunosuppressie, gemeten aan de hand van het aantal patiënten met corticosteroïdvrije klinische remissie (zoals gedefinieerd door een CDAI <150), en endoscopische respons (zoals gedefinieerd door een SES-CD-daling van ten minste 50%) in week 26. Biopsies worden afgenomen tijdens de colonoscopie (alle aangedane segmenten 2 biopsies) op screening en week 26. Extra bloed afnamens Infliximab serum concentraat en ADA week 2, 4, 8, 14, 26. Thiopurine metabolieten bloed afname baseline, week 14, 26, (epi) genetisch analyse baseline en week 26.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Het middel Remsima subcutane injectie en de combinatie met immunosuppressiva kan de diarree en buikklachten verminderen, maar zeker is dat niet. Op elk moment tijdens dit onderzoek kan uw ziekte of kunnen uw symptomen terugkomen of verslechteren.

Er kunnen complicaties komen bij een kijkonderzoek van de darm. Tijdens het kijkonderzoek kan een scheurtje of gaatje in de darmwand ontstaan. Of een bloeding. Dit komt niet vaak voor, en gebeurt bij minder dan 1 van de 1000 mensen. Dan proberen we u meteen te behandelen. Soms moet u dan in het ziekenhuis blijven. En soms moet we de complicatie herstellen met een operatie.

Burden:

De toediening van Remsima via de buikprik thuis, vervangt de toediening via de bloedvaten in het ziekenhuis en vermindert het risico op ontstekingen door infusie.

Meedoen aan deze studie kan nadelen hebben, u kunt last krijgen van nadelige effecten van het medicijn. U kunt ook last hebben van de metingen tijdens het onderzoek, bij voorbeeld van een bloed afname. Het invullen van de vragenlijsten kan confronterend zijn. Meedoen aan het onderzoek neemt extra tijd in beslag en u moet zich houden aan afspraken die horen bij het onderzoek.

Voordeel:

De literatuurgegevens zijn echter tegenstrijdig over het lange termijn risico op infectie en maligniteit bij patiënten die een combinatiebehandeling ondergaan in vergelijking met anti-TNF-monotherapie, dus monotherapie zou de voorkeur hebben in termen van veiligheid op de lange termijn.

In de registratiestudies van subcutane IFX is de nieuwe formulering in verband gebracht met een lagere immunogeniciteit in vergelijking met intraveneuze IFX, wat duidt op een mogelijkheid voor monotherapie alleen. Als subcutane IFX-monotherapie wat betreft werkzaamheid niet-inferieur blijkt te zijn aan combinatietherapie, zou dit een veiligere behandeling kunnen bieden voor patiënten met IBD met meer flexibiliteit, en waarbij de infuuseenheid wordt

geschrapd.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Patiënten van 18 jaar of ouder bij wie de ziekte van Crohn is vastgesteld

Patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn met een Crohn's
Disease Activity Index (CDAI) van 220 tot 450 en aanwezigheid van endoscopische

ulceratie in het terminale ileum, colon of beide. Minimale SES-CD is ≥ 6 of ≥ 4 voor geïsoleerde ileale ziekte.

Patiënten die geen respons, of verlies van respons hadden op, of die ondraaglijke bijwerkingen hebben gehad op een of meer van de volgende: glucocorticoiden, thiopurines (azathioprine / 6-mercaptopurine / 6-thioguanine), methotrexaat, adalimumab, vedolizumab of ustekinumab
OF-patiënten die onmiddellijke top-downbehandeling met IFX nodig hebben, naar het oordeel van de behandelende arts.

Naar het oordeel van de onderzoeker is de proefpersoon in staat de protocolvereisten te begrijpen en na te leven.

De proefpersoon ondertekent en dateert een schriftelijk, geïnformeerd toestemmingsformulier en de eventuele vereiste privacy autorisatie voordat een studieprocedure wordt gestart.

Mannelijke geslacht of vrouwen niet-zwangere, of momenteel geven van borstvoeding. Geen wens om de komende 26 weken zwanger te worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste criteria voor uitsluiting

Patiënten bij wie een operatie dringend nodig is, zoals beoordeeld door de behandelende arts

Patiënten met het short bowel syndrome, een stoma of een symptomatische niet-inflammatoire strictuur

Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan IFX (intraveneus of subcutaan)

Eerder onaanvaardbare bijwerkingen of intolerantie voor alle immunosuppressiva (zowel thiopurines als methotrexaat)

Behandeling met adalimumab binnen 15 dagen en vedolizumab en ustekinumab binnen 30 dagen

Patiënten die een primaire non-respons op adalimumab hebben gehad of ondraaglijke klassegerelateerde bijwerkingen hadden (geëvalueerd en beoordeeld door de behandelende arts)

Darmpathogenen (zoals Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter en C. difficile) gedetecteerd door stoelganganalyse binnen 2 weken voorafgaand aan

inschrijving of bij screening

Doorlopende deelname aan een ander interventioneel onderzoek

Patiënten met colitis ulcerosa of IBD-U

Patiënten met aanhoudend abdominaal of ongedraineerd periaanaal abces

Patiënten met een voorgeschiedenis van colonkanker of colondysplasie, tenzij sporadisch adenoom, dat is verwijderd

Actieve of latente tuberculose (screening volgens landelijke richtlijnen)

Hartfalen in NYHA stadium III-IV

Geschiedenis van demyeliniserende ziekte

Recente levende vaccinatie (≤ 4 weken)

Patiënten met aanhoudende acute / chronische infectie (inclusief maar niet beperkt tot HIV, hepatitis B en C) met uitzondering van chronische herpes labialis of cervicale HPV

Geschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van niet-melanome huidkanker

Mannelijke patiënten met EBV-negatieve serologie

Een geschiedenis van alcohol- of illegaal drugsgebruik die naar de mening van de hoofdonderzoeker (PI) niet samengaand met de studieprocedures

Patiënten met psychiatrische problemen naar het oordeel van de PI niet samengaand met de studieprocedures

Patiënten die niet alle studiebezoeken kunnen bijwonen

Patiënten met een voorgeschiedenis van niet-naleving van klinische studieprotocollen

Contra-indicatie voor endoscopie

Patiënten die een geneesmiddel voor onderzoek hebben gekregen in de afgelopen 30 dagen of 5 halfwaardetijden, welke van beide het langst zijn

Zwangerschap of borstvoeding of zwanger willen worden in de komende 26 weken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-11-2021
Aantal proefpersonen:	158
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imuran
Generieke naam:	Azthiopurine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Methotrexate Ebetrex
Generieke naam:	Methotrexate
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Puri nethol
Generieke naam:	6-Mercaptopurine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Remsima
Generieke naam:	Infliximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Thiosix
Generieke naam:	Tioguanine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2021-000469-33-NL
CCMO	NL76663.018.21