

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd inductie onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib (ABT-494) in proefpersonen met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn met onvoldoende respons op of intolerantie voor conventionele en/of biologische therapieën

Gepubliceerd: 08-03-2018 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib ten opzichte van placebo te evalueren als inductie therapie in proefpersonen met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55413

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M14-433

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

vorm van inflammatoire darmziekten, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Inductieonderzoek, Upadacitinib, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Proportie deelnemers met klinische remissie in week 12 per patient gerelateerde uitkomsten (PRO)

Proportie deelnemers met endoscopische respons in week 12

Secundaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten en secundaire eindpunten zullen apart worden geanalyseerd voor de EU/EMA en US/FDA reguleringsdoeleinden. Deze eindpunten worden voor elke set analyses afzonderlijk gespecificeerd, hieronder voor de EU/EMA.

1. Proportie deelnemers met klinische remissie volgens de CDAI (CDAI <150) gebaseerd op de patient reported outcomes (PROs)
2. Proportie deelnemers met klinische remissie in week 4
3. Proportie deelnemers met endoscopische remissie in week 12
4. Proportie deelnemers die stoppen met het gebruik van corticosteroïden voor

en klinische remissie behalen in week 12 bij deelnemers die

corticosteroïden gebruiken voor CD bij baseline

5. Verandering ten op zichte van baseline in FACIT-F bij week 12

6. Verandering ten op zichte van baseline in IBDQ bij week 12

7. Proportie deelnemers met klinische response (CR-100) in week 2

8. Proportie deelnemers met klinische response (CR-100) in week 12

9. Proportie deelnemers die opgenomen worden in het ziekenhuis voor CD tijdens de 12 weekse dubbel blinde inductie periode

10. Proportie deelnemers met effect op extra-intestinale manifestaties (EIM) in week 12, bij proefpersonen met EIM bij baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (CD) omvat een spectrum aan klinische en pathologische processen die zich manifesteren in asymmetrische, transmurale, soms granulomateuze ontsteking van het maagdarmkanaal. CD wordt geassocieerd met significante morbiditeit waaronder buikpijn, diarree, gewichtsverlies/ondervoeding en een progressieve aard met complicaties tot gevolg zoals fistels, verstoppingen en abscessen van het maagdarmkanaal. Aangezien er nog geen medische of chirurgische genezing mogelijk is, wordt vaak gekozen voor een behandelstrategie die de symptomen moet verminderen, kwaliteit van leven met de ziekte verhoogt, de ontsteking vermindert en de korte- en lange-termijn toxiciteit en complicaties vermindert.

Momenteel worden patiënten met matig tot ernstige ziekte die gefaald hebben op aminosalicylaten of topicale behandelingen meestal behandeld met conventionele middelen als corticosteroïden en immunosuppressieve middelen.

Patiënten die niet goed reageren op conventionele therapiën worden mogelijk behandeld met biologics, zoals TNF α remmende therapie. Echter bij ongeveer 40% van de patiënten wordt geen klinisch relevante respons bereikt (*primary nonresponders*). Van de patiënten die initieel wel goed reageren, en voor langere tijd een onderhoudsbehandeling ontvangen wordt ongeveer 38% na 6 maanden en ongeveer 50% na 1 jaar *nonresponder* (*secondary nonresponders*). De beschikbare behandelopties worden mogelijk ook geassocieerd met bepaalde

bijwerkingen die het gebruik kunnen beperken of nauwkeurige directe monitoring vereisen.

Hierdoor blijft er een medische behoefte aan alternatieven in de behandelmethoden voor patiënten met de ziekte van Crohn die niet of inadequaat reageren op of intolerant zijn voor conventionele behandelingen en anti-TNF α middelen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib ten opzichte van placebo te evalueren als inductie therapie in proefpersonen met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbel-blind placebo-gecontroleerd inductie onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen ontvangen eenmaaldaags upadacitinib of placebo in tabletvorm (oraal) tot het eind van de studie of tot vroegtijdige einde van de deelname aan de studie.

Inschatting van belasting en risico

Er zal een hogere belasting zijn voor proefpersonen die deelnemen aan deze studie in vergelijking met hun standaardbehandeling. De proefpersonen zullen vaker het ziekenhuis bezoeken. Tijdens deze bezoeken zullen onderzoeksprocedures worden uitgevoerd, waaronder bloedafname en het invullen van vragenlijsten. De proefpersonen zullen ook worden getest op TB, Hepatitis C/Hepatitis B en humaan immunodeficiëntievirus (HIV) en vullen dagelijks een dagboek in. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een methode van anticonceptie gebruiken, tijdens het onderzoek tot ten minste 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en worden getest op zwangerschap. Proefpersonen zullen tijdens het onderzoek upadacitinib en / of placebo krijgen. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden tijdens eerdere studies met upadacitinib waren hoofdpijn, bovenste luchtweg infectie, verkoudheid, diarree, en hoesten.

Het voorstel om dit fase 3 onderzoek te starten in proefpersonen met CD is gebaseerd op de volgende ondersteunende factoren:

- 1) aangetoonde klinische en endoscopische vooruitgang in de inductiebehandeling in een fase 2 oplopende doserings-onderzoek; en
- 2) de veiligheidsresultaten zijn in lijn met de bekende resultaten bij inhibitie van JAK

Het huidige fase 3 onderzoek M14-433 zal het benefit/risk profiel van upadacitinib verder evalueren in proefpersonen met CD die onvoldoende hebben

gerageerd op of intolerant zijn voor conventionele therapieën
De risico's en de last die gepaard gaan met deelname aan dit onderzoek zijn
aanvaardbaar met betrekking tot de potentiële voordelen die proefpersonen
zouden kunnen hebben.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132JD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Bevestigde diagnose van ziekte van Crohn tenminste 3 maanden voor baseline.
Documentatie van biopsieresultaten die consistent zijn met de diagnose van CD,

moet bij de beoordeling van de onderzoeker beschikbaar zijn.

- Aantoonbare mucosale ontsteking gebaseerd op de simple endoscopische score voor de ziekte van Crohn (SES-CD) via endoscopie bevestigd door een centrale beoordelaar.

- Bevestigde diagnose van matig tot ernstige ziekte van Crohn beoordeeld via ontlastingsfrequentie en buikpijn score.

- Aangetoonde inadequate respons of intolerantie voor conventionele en/of biologische therapieën naar het oordeel van de onderzoeker

NB: Proefpersonen die eerder biologische therapieën hebben ontvangen tot 1 jaar en die hier niet op gefaald hebben mogen meedoen, echter de proefpersonen moeten met deze therapieën zijn gestopt om andere reden dan inadequate respons of intolerantie (bv. verandering van verzekering, ziekte is goed onder controle)

- Vrouwelijke deelnemers dienen te voldoen aan de contraceptie eisen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersoon met huidige diagnose van UC of een onbepaalde colitis.

- Proefpersoon die geen stabiele dosering ontvangt van ziekte van Crohn gerelateerde antibiotica, orale aminosalicylaten, corticosteroiden of methotrexaat MTX.

- Proefpersoon met de volgende bekende complicaties van de ziekte van Crohn: abcessen (in de buikholte of peri-anaal), >2 volledig missende segmenten van de volgende 5 segmenten: terminale ileum, rechter colon, transverse colon, sigmoid en link colon en rectum, symptomatische vernauwingen van de darm, fulminante colitis, toxisch megacolon of elke andere manifestatie die mogelijk een operatie vereist tijdens deelname aan de studie.

- Proefpersoon met een stoma of ileo anale pouch

- Proefpersoon gediagnosticeerd met aandoeningen die de absorptie van geneesmiddelen kunnen verstoren, inclusief maar niet beperkt tot het een verkorte darm of 'korte darm syndroom'

- Proefpersoon met een darmresectie in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan baseline, of met een voorgeschiedenis van >3 darmresecties.

- Laboratorium uitslagen bij screening of andere analyses met abnormale resultaten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-05-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo
Generieke naam:	-
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Upadacitinib
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2021
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	EUCTR2017-001240-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03345849
CCMO	NL62827.018.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-08-2021

Datum resultaten gemeld: 14-02-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

23-11-2022

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File