

Samenvatting van de resultaten van het klinisch onderzoek

Voor leken



Een onderzoek om te weten te komen hoe effectief en veilig een geneesmiddel met de naam upadacitinib is vergeleken met placebo (geen geneesmiddel) voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn die geen voordeel ondervinden van andere geneesmiddelen

Algehele samenvatting

- De ziekte van Crohn (Crohn's disease, CD) is een langdurige ziekte die ernstige ontsteking (roodheid, zwelling) in uw spijsverteringskanaal (darmen) veroorzaakt.
- In dit onderzoek hebben de artsen een geneesmiddel met de naam upadacitinib getest en het vergeleken met een placebo (ziet eruit als een behandeling maar bevat geen geneesmiddel) bij patiënten met matige tot ernstige CD.
- Dit onderzoek bestond uit twee delen en vond in 42 landen plaats, van november 2017 tot januari 2022.
- In deel 1 kregen patiënten ofwel placebo, of de hogere dosis upadacitinib gedurende 12 weken.
- In deel 2 kregen patiënten de hogere dosis upadacitinib of de lagere dosis upadacitinib, afhankelijk van de dosis die ze in deel 1 kregen en of ze in deel 1 al dan niet reageerden op behandeling.
- Het hoofddoel van het onderzoek was om te zien hoe patiënten met matige tot ernstige CD reageerden op 12 weken behandeling met hogere dosis upadacitinib of placebo (eind van deel 1).
- De reactie op de behandeling was gebaseerd op de activiteitsindex van de ziekte van Crohn (CDAI), stoelgangfrequentie (ontlasting) en buikpijnscore (SF/APS) en endoscopie (procedure waarbij een lange flexibele buis wordt in het rectum ingebracht met een kleine videocamera om het spijsverteringskanaal te beoordelen).
- In de CDAI worden symptomen zoals buikpijn, welzijn, complicaties van CD en gewichtsverandering gemeten. De SF/APS-score legt het gemiddelde aantal dagelijkse dunne of waterige ontlasting en buikpijn vast. Met een endoscopie kan de arts de binnenkant van de darmen bekijken en ontstekingen zien.
- Dit onderzoek toonde aan dat er bij patiënten die in deel 1 werden behandeld met de hogere dosis upadacitinib meer verbeteringen waren wat betreft hun symptomen van CD en darmontsteking dan bij patiënten die werden behandeld met placebo.
- In deel 1 had 27,9% van de patiënten bijwerkingen en in deel 2 had 25,0% van de patiënten bijwerkingen. Bijwerkingen zijn ongewenste medische voorvallen waarvan de onderzoeksartsen denken dat deze op zijn minst mogelijk verband houden met de onderzoeksbehandeling.
- De meest voorkomende bijwerkingen in deel 1 waren hoofdpijn, gordelroos (pijnlijke huiduitslag door blaarvorming veroorzaakt door een virus) en acne.
- De enige bijwerking die optrad bij meer dan 1 patiënt in deel 2 was gordelroos.
- De resultaten van het onderzoek zullen door onderzoekers worden gebruikt voor de verdere ontwikkeling van upadacitinib.
- Als u deelnam aan dit onderzoek en vragen heeft over uw persoonlijke zorg, neem dan contact op met de onderzoeker of het personeel van uw onderzoekscentrum.

1. Algemene informatie over het onderzoek

1.1. Waarom werd het onderzoek uitgevoerd?



De ziekte van Crohn (CD) veroorzaakt ernstige ontsteking (roodheid, zwelling) in het spijsverteringskanaal, meestal in de darmen. Het kan veel verschillende symptomen veroorzaken, waaronder maagpijn, diarree, vermoeidheid en gewichtsverlies. De symptomen kunnen van patiënt tot patiënt verschillen.

De reden waarom mensen CD hebben is onbekend, maar wetenschappers denken dat het wordt veroorzaakt door een combinatie van redenen, zoals genetica en het immuunsysteem van het lichaam, welke helpt bij het bestrijden van infecties.

De geneesmiddelen die momenteel worden gebruikt om CD te behandelen, verbeteren niet de symptomen van elke patiënt. Daarom zijn onderzoekers op zoek naar andere geneesmiddelen om patiënten met matige tot ernstige CD te behandelen.

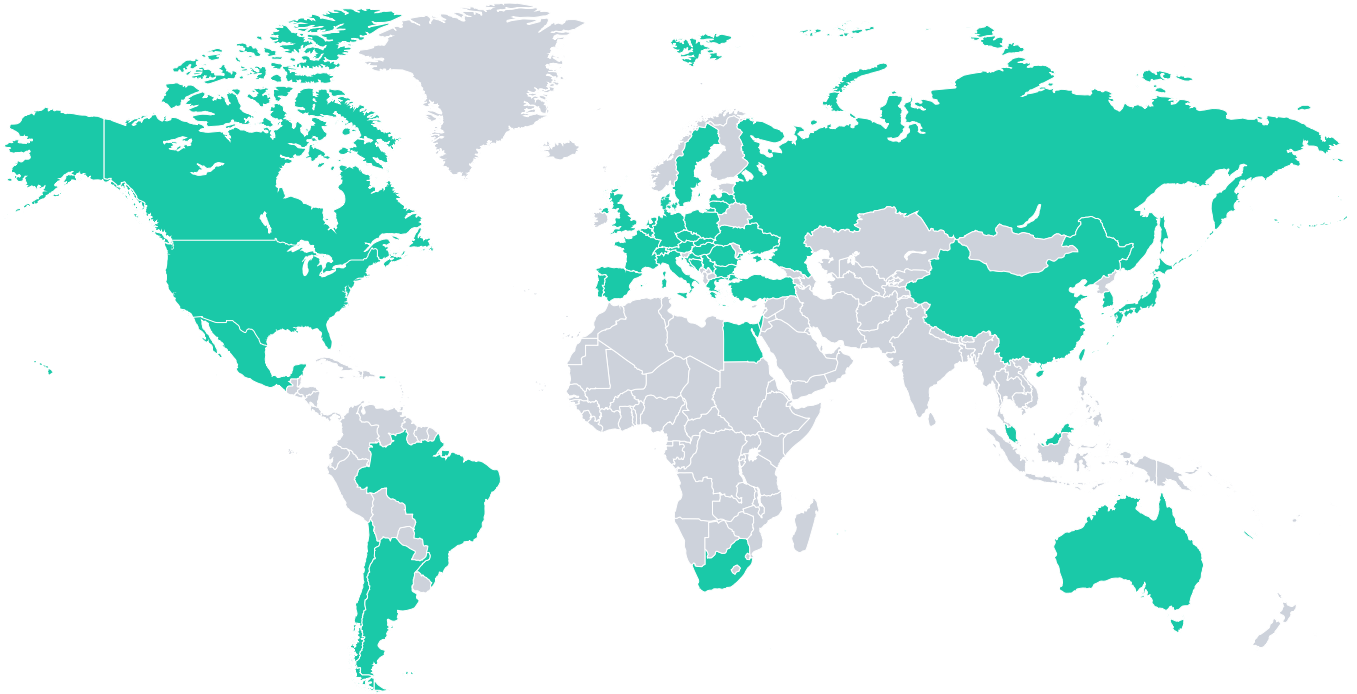
Het geneesmiddel in dit onderzoek was upadacitinib. Upadacitinib werkt samen met uw lichaam om de ontsteking die kan leiden tot symptomen van CD te bestrijden. Veel verschillende eiwitten die van nature in het lichaam worden gevonden zijn verantwoordelijk voor de mate van ontsteking. Upadacitinib vermindert de activiteit van sommige van deze eiwitten en helpt zo de ontsteking te verminderen. Upadacitinib is in veel onderzoeken met patiënten met verschillende ontstekingsziekten getest.

Dit onderzoek was gepland als een 2-delig fase 3, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek.

- In **fase 3-onderzoeken** worden mogelijke nieuwe behandelingen getest bij een groot aantal patiënten met een aandoening of ziekte. In dit fase 3-onderzoek keken de onderzoeksartsen naar de voordelen van upadacitinib versus placebo bij patiënten met CD. De onderzoeksartsen keken ook naar bijwerkingen die patiënten mogelijk hebben gehad na de onderzoeksbehandeling.
- **Bijwerkingen** zijn ongewenste medische voorvallen waarvan de onderzoeksartsen denken dat ze tenminste mogelijk verband houden met de onderzoeksbehandeling.
- Een **placebo** lijkt op de onderzoeksbehandeling, maar bevat geen geneesmiddel.
- **Dubbelblind** wil zeggen dat de patiënten en de onderzoeksartsen niet wisten wie welke behandeling kreeg. Dit zorgt ervoor dat de onderzoeksresultaten niet werden beïnvloed.
- Er werd een computerprogramma gebruikt om de patiënten willekeurig (bij toeval) in groepen te plaatsen. Dit proces heet '**randomisatie**', het helpt bij het vergelijkbaar maken van de groepen en vermindert de verschillen tussen de groepen. Randomisatie maakt het zo nauwkeurig mogelijk vergelijken van de resultaten van elke behandeling mogelijk.

1.2. Wanneer en waar werd het onderzoek uitgevoerd?

Dit onderzoek vond plaats van november 2017 tot januari 2022 in de volgende landen: Argentinië, Australië, België, Bosnië en Herzegovina, Brazilië, Bulgarije, Canada, Chili, China, Denemarken, Duitsland, Egypte, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Israël, Italië, Japan, Kroatië, Letland, Litouwen, Maleisië, Mexico, Nederland, Oekraïne, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Rusland, Servië, Slowakije, Spanje, Taiwan, Tsjechië, Turkije, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten met inbegrip van Puerto Rico, Zuid-Afrika, Zuid-Korea, Zweden en Zwitserland.

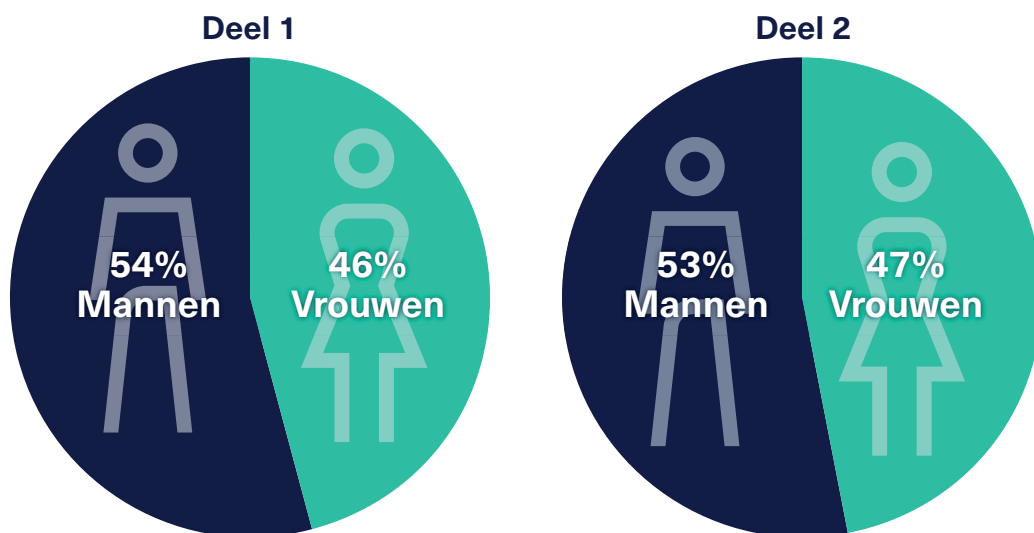


2. Welke patiënten namen deel aan dit onderzoek?

Om aan het onderzoek deel te nemen, moesten de patiënten ten minste 3 maanden CD hebben gehad vóór hun opname in het onderzoek. Ze moesten ook andere behandelingen voor CD hebben gebruikt, waarbij hun symptomen niet beter werden, de behandeling niet meer werkte, of ze de andere behandeling niet konden verdragen.

Deel 1: in totaal deden 526 patiënten mee aan deel 1 en 484 voltooiden deel 1. In deel 1 waren er meer mannen (54%) dan vrouwen (46%) en de leeftijd van de patiënten varieerde van 18 tot 74 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 40 jaar.

Deel 2: van de 484 patiënten die deel 1 voltooiden, deden 116 mee aan deel 2 en 98 voltooiden deel 2. In deel 2 waren er meer mannen (53%) dan vrouwen (47%) en de leeftijd van de patiënten varieerde van 19 tot 70 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar.

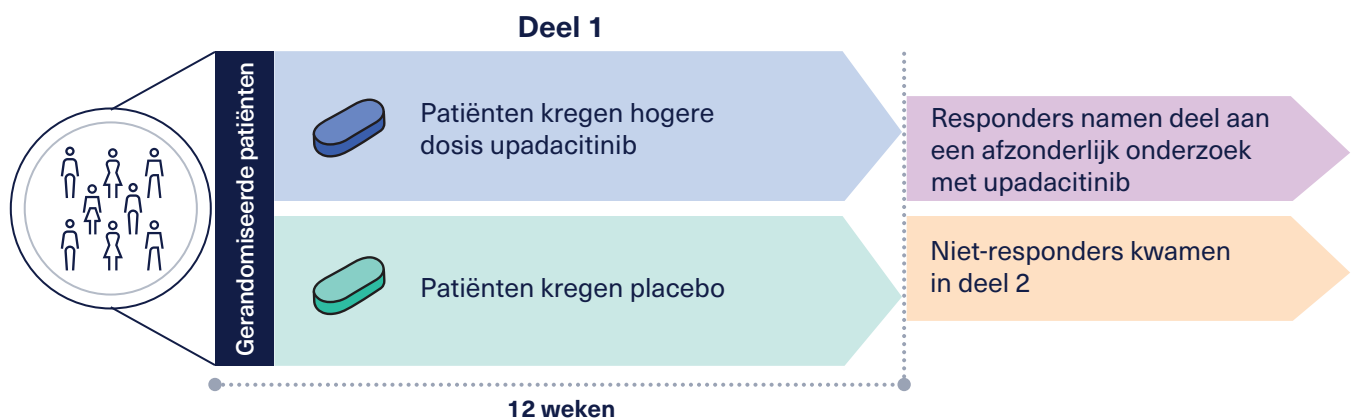


3. Welke geneesmiddelen werden onderzocht?

De naam van het geneesmiddel in dit onderzoek was upadacitinib en het werd vergeleken met placebo (geen geneesmiddel). Zowel upadacitinib als placebo werden gegeven als een tablet om eenmaal daags in te slikken.

Als een patiënt klinische response bereikte (verbetering van symptomen), werden ze een **responder** beschouwd, omdat ze reageerden op behandeling. Als ze geen klinische respons bereikten, werden ze als **niet-responder** beschouwd.

Deel 1: De patiënten werden gerandomiseerd naar 12 weken met de hogere dosis upadacitinib of placebo. Na 12 weken behandeling gingen niet-responders meedoen aan deel 2 en responders konden meedoen aan een apart onderzoek met upadacitinib. Tijdens deel 1 wisten noch de patiënten noch de onderzoeksartsen welke behandeling de patiënten kregen.

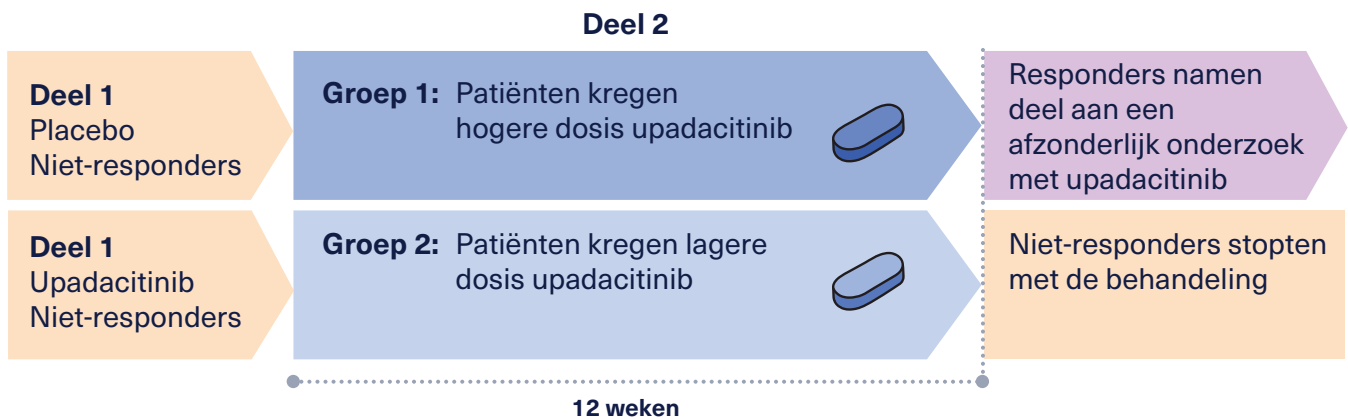


Deel 2:

Niet-responders uit deel 1 konden meedoen aan deel 2 en werden gedurende 12 weken behandeld met een lagere dosis upadacitinib of een hogere dosis upadacitinib. Na 12 weken behandeling stopten niet-responders met de behandeling en responders konden meedoen aan een ander onderzoek met upadacitinib.

- **Groep 1:** patiënten die in deel 1 placebo kregen, kregen de hogere dosis upadacitinib in deel 2.
- **Groep 2:** patiënten die in deel 1 de hogere dosis upadacitinib kregen, kregen de lagere dosis upadacitinib in deel 2.

Tijdens deel 2 wisten noch de patiënten noch de onderzoeksartsen welke behandeling de patiënten kregen.



4. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische voorvallen waarvan de onderzoeksarts dacht dat er op zijn minst mogelijk een verband was met de onderzoeksbehandeling.

Een bijwerking is ernstig als deze leidt tot overlijden, levensbedreigend is, ertoe leidt dat een patiënt in het ziekenhuis wordt opgenomen, een patiënt voor een lange tijd in het ziekenhuis houdt of langdurige invaliditeit veroorzaakt.

Geen enkele patiënt overleed tijdens het onderzoek als gevolg van ernstige bijwerkingen.

Deel 1:

- 0,6% van de patiënten (1 patiënt) behandeld met placebo en 1,1% van de patiënten (4 patiënten) behandeld met upadacitinib had ernstige bijwerkingen.
- 2,3% van de patiënten (4 patiënten) behandeld met placebo en 1,4% van de patiënten (5 patiënten) behandeld met upadacitinib stopte met de onderzoeksbehandeling wegens bijwerkingen.

In de tabel hieronder vindt u informatie over de ernstige bijwerkingen die patiënten hadden en over bijwerkingen die patiënten hadden die ertoe leidden dat ze met de behandeling in deel 1 stopten.

DEEL 1		
	Placebo (176 patiënten)	Upadacitinib hogere dosis (350 patiënten)
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	1 (0,6% van de patiënten)	4 (1,1% van de patiënten)
Ernstige bijwerkingen		
• Osteomyelitis (botinfectie)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
• Verergerende CD	0 (0,0%)	1 (0,3%)
• Koorts	0 (0,0%)	1 (0,3%)
• Longontsteking (een type longinfectie)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
• Paresthesie (sensaties zoals gevoelloosheid, brandend gevoel, prikkelend gevoel of tintelingen, meestal in de handen, armen, benen en voeten)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Aantal patiënten dat met de onderzoeksbehandeling stopte vanwege bijwerkingen	4 (2,3%)	5 (1,4%)
Redenen om te stoppen	Overgevoeligheid (een reactie die uw lichaam heeft op een geneesmiddel dat huiduitslag, jeuk of zwelling kan veroorzaken), verhoogde leverfunctietests (kan een teken zijn van leverschade), osteomyelitis (botinfectie), verergering van CD	Abnormale leverfunctie (kan een teken zijn van ontsteking of schade aan de lever), verminderd aantal witte bloedcellen (cellen in uw lichaam die helpen bij het bestrijden van infecties), hoofdpijn, verhoogde alanine-aminotransferase in het bloed (kan een teken zijn van leverschade), verhoogde aspartaat aminotransferase in het bloed (kan een teken zijn van leverschade), paresthesie (sensaties zoals gevoelloosheid, branden, prikkelen of tintelingen, meestal in de handen, benen, benen), parosmie (verstoorde reukzin)

27,9% van de patiënten (147 patiënten) kreeg bijwerkingen tijdens deel 1. In de tabel hieronder vindt u informatie over de vaak voorkomende bijwerkingen in dit deel (bij ten minste 2% van de patiënten in elke groep). De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, gordelroos (pijnlijke huiduitslag door blaarvorming veroorzaakt door een virus) en acne.

DEEL 1		
	Placebo (176 patiënten)	Upadacitinib hogere dosis (350 patiënten)
Aantal patiënten met ten minste één bijwerking	38 (21,6% van de patiënten)	109 (31,1% van de patiënten)
Vaak voorkomende bijwerkingen		
Hoofdpijn	3 (0,9%)	11 (3,1%)
Gordelroos (pijnlijke huiduitslag met blaarvorming veroorzaakt door een virus)	0 (0,0%)	10 (2,9%)
Acne	0 (0,0%)	9 (2,6%)
Uitslag	1 (0,3%)	7 (2,0%)
Verhoogde creatine-fosfokinase in het bloed (wat een teken kan zijn van spierletsel en spierpijn kan veroorzaken)	0 (0,0%)	8 (2,3%)
Verlaagd aantal lymfocyten in het bloed (lage niveaus van een type witte bloedcel)	5 (2,8%)	2 (0,6%)

Deel 2:

- 1,8% van de patiënten (1 patiënt) in groep 1 en 5,1% van de patiënten (3 patiënten) in groep 2 had ernstige bijwerkingen.
- 1,8% van de patiënten (1 patiënt) in groep 1 stopte met de onderzoeksbehandeling vanwege de bijwerking van darmperforatie. Geen enkele patiënt in groep 2 stopte met de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen.

In onderstaande tabel vindt u informatie over de ernstige bijwerkingen die patiënten in deel 2 hadden.

DEEL 2		
	Groep 1 (57 patiënten)	Groep 2 (59 patiënten)
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	1 (1,8% van de patiënten)	3 (5,1% van de patiënten)
Ernstige bijwerkingen		
• Darmperforatie (een gat in de darmwand)	1 (1,8%)	0 (0,0%)
• Enteritis (ontsteking van de dunne darm)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
• Virale gastro-enteritis (diarree en braken veroorzaakt door een virus)	0 (0,0%)	1 (1,7%)
• Infectie van de bovenste luchtwegen (gewone verkoudheid)	0 (0,0%)	1 (1,7%)

Groep 1 = placebo in deel 1 en hogere dosis upadacitinib in deel 2

Groep 2 = hogere dosis upadacitinib in deel 1 en lagere dosis upadacitinib in deel 2

25,0% van de patiënten (29 patiënten) kreeg bijwerkingen tijdens deel 2. In de tabel hieronder vindt u informatie over de vaak voorkomende bijwerkingen (bij ten minste 2 patiënten). De meest voorkomende bijwerking was gordelroos (pijnlijke huiduitslag door blaarvorming veroorzaakt door een virus).

DEEL 2		
	Groep 1 (57 patiënten)	Groep 2 (59 patiënten)
Aantal patiënten met ten minste één bijwerking	14 (21,6% van de patiënten)	15 (31,1% van de patiënten)
Vaak voorkomende bijwerkingen		
Gordelroos (pijnlijke huiduitslag met blaarvorming veroorzaakt door een virus)	2 (3,5%)	1 (1,7%)
Anemie (laag aantal rode bloedcellen)	1 (1,8%)	1 (1,7%)
Neutropenie (lage concentraties van een soort witte bloedcel dat helpt bij het bestrijden van infecties)	1 (1,8%)	1 (1,7%)
Infectie van de bovenste luchtwegen (gewone verkoudheid)	1 (1,8%)	1 (1,7%)
Migraine	1 (1,8%)	1 (1,7%)
Uitslag	1 (1,8%)	1 (1,7%)

Groep 1 = placebo in deel 1 en hogere dosis upadacitinib in deel 2

Groep 2 = hogere dosis upadacitinib in deel 1 en lagere dosis upadacitinib in deel 2

5. Wat waren de algemene resultaten van het onderzoek?

Het onderzoek werd voltooid zoals gepland. Het hoofddoel van het onderzoek was om te zien hoe patiënten met matige tot ernstige CD, die geen voordeel hadden van andere geneesmiddelen, reageerden op hogere dosis upadacitinib of placebo na 12 weken behandeling (einde van deel 1).

De respons op de behandeling was gebaseerd op klinische remissie (verbetering van symptomen) en endoscopische respons (de darmen lijken op een endoscopie te zijn genezen).

Klinische remissie was gebaseerd op de scores van de Crohn's disease activity index (CDAI), de ontlastingsfrequentie en de buikpijnscore (SF/APS). Endoscopische respons was gebaseerd op de endoscopiescores.

- In de CDAI worden CD-symptomen zoals buikpijn, welzijn, complicaties van CD en gewichtsverandering gemeten.
- In de SF/APS-score wordt het aantal dagelijkse dunne of waterige ontlasting en mate van buikpijn vastgelegd.
- Met een endoscopie kan de arts de binnenkant van de darmen zien door een kleine videocamera met een lange flexibele buis in het rectum in te brengen.

Dit onderzoek toonde aan dat er bij patiënten die werden behandeld met hogere dosis upadacitinib de symptomen van CD meer verbeterd waren in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo in week 12 (einde van deel 1).

De onderstaande informatie toont de resultaten van de verschillende metingen in week 12 (einde van deel 1).

CDAI klinische remissie (verbetering) werd bereikt door:

- 29,1% van de patiënten behandeld met placebo.
- 49,5% van de patiënten behandeld met hogere dosis upadacitinib.

SF/APS klinische remissie (verbetering) werd bereikt door:

- 22,2% van de patiënten behandeld met placebo.
- 50,7% van de patiënten behandeld met hogere dosis upadacitinib.

Endoscopische respons (verbetering) werd bereikt door:

- 13,1% van de patiënten behandeld met placebo.
- 45,5% van de patiënten behandeld met hogere dosis upadacitinib.

Behandeling met upadacitinib in deel 1 met voortgezette behandeling in deel 2 was veilig en werd goed verdragen. Het aantal en de frequentie van de bijwerkingen waren vergelijkbaar met die verwacht bij patiënten met matige tot ernstige CD.

6. Hoe heeft het onderzoek patiënten en onderzoekers geholpen?

Het onderzoek hielp onderzoekers om meer te weten te komen over hoe upadacitinib werkt bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige CD.

Dit onderzoek toonde aan dat behandeling met upadacitinib over het algemeen veilig was en goed verdragen werd en een grotere verbetering bracht in CD-symptomen vergeleken met behandeling met placebo.

Deze samenvatting toont alleen de resultaten van dit onderzoek, die kunnen verschillen van de resultaten van andere onderzoeken.

7. Zijn er plannen voor toekomstige onderzoeken?

Er lopen meerdere onderzoeken naar upadacitinib bij patiënten voor een groot aantal aandoeningen.

8. Wie was de opdrachtgever van dit onderzoek?

De opdrachtgever van dit onderzoek was AbbVie. Deze samenvatting werd door een patiëntenbelangengroep beoordeeld op leesbaarheid.

9. Waar kan ik meer informatie vinden over dit onderzoek?

Naam onderzoek	Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd inductie-onderzoek in meerdere centra naar de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib (ABT-494) bij proefpersonen met een matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende gereageerd hebben op of intolerant zijn voor conventionele en/of biologische behandelingen (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies)
Protocolnummer	M14-433
Clinicaltrials.gov	NCT03345849 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345849?term=NCT03345849&draw=2&rank=1
EudraCT	2017-001240-35 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001240-35
Opdrachtgever van het onderzoek	AbbVie, Inc. Telefoon: +1 800-633-9110 https://www.abbvie.com/contactus.html

Hartelijk dank

AbbVie wil alle patiënten bedanken voor de tijd en moeite die ze erin gestoken hebben om dit onderzoek mogelijk te maken.

Meedoen aan klinische onderzoeken helpt om de wetenschap te bevorderen!

