

Een fase II, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen en meerdere doses ter beoordeling van de werkzaamheid, farmacokinetiek en veiligheid van BI 655066 (een IL-23 p19 antagonist monoklonaal antilichaam) bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die al dan niet eerder met anti-TNF-therapie zijn behandeld.

Gepubliceerd: 25-02-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De belangrijkste doelen zijn het beoordelen van de effectiviteit van verschillende doses BI655066, en het in kaart brengen van de farmacokinetiek (hieruit blijkt hoe het lichaam het onderzoeksgeneesmiddel opneemt, afbreekt en verwijdt) en de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41584

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BI 655066 dosisbepaling bij de ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

ziekte van Crohn - ontstekingsziekte van het darmkanaal

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim b.v.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: actieve ziekte van Crohn, anti-TNF therapie, dosisbepaling, monoklonaal antilichaam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

effectiviteit van BI655066 bij de inductie van klinische remissie (=CDAI<150)

na 12 weken behandeling

Secundaire uitkomstmaten

het evalueren van:

- de effectiviteit van BI655066 op endoscopische respons, klinische respons,

mucosa herstel en deep remission.

- de veiligheid van BI655066

- de farmakokinetiek + farmacodynamiek van BI655066 bij de ziekte van Crohn

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een chronische ontsteking van de slijmvliezen van het maag-darmkanaal, vaak vooral van de overgang van de dunne naar de dikke darm, maar hij kan op iedere plaats van het darmkanaal (van mond tot anus) voorkomen. In het Engels wordt de term IBD (Inflammatory bowel disease) gebruikt. De ontsteking van de darm bij de ziekte van Crohn heeft een uiterst grillig verloop. Het kan variëren van een snelle uitbreiding naar andere darmgedeeltes (acute fase) tot een relatief rustig beeld dat door de jaren heen weinig klachten geeft en nauwelijks behandeling nodig heeft (chronische fase). Ongeveer 35.000 Nederlanders en 15.000 Belgen hebben IBD. Per jaar wordt de diagnose ziekte van Crohn bij ruim 1000 nieuwe patiënten gesteld. De ziekte openbaart zich vaak tussen het 15e en 30e levensjaar.

Vaak zal na het stellen van de diagnose een behandeling met medicijnen worden gestart. Deze medicijnen dienen enerzijds om de ontsteking af te remmen. Anderzijds onderdrukken ze het ontstaan van nieuwe ontstekingen. Daarnaast worden vaak medicijnen voorgeschreven om bloedarmoede en diarree tegen te gaan. Een Crohn-patiënt moet dus in het algemeen langdurig worden behandeld met geneesmiddelen en ook langdurig door een specialist worden begeleid. Ongeveer 80% van de Crohn-patiënten gebruikt langdurig medicijnen. Naast gunstige effecten, kunnen in sommige gevallen ook bijwerkingen optreden. Ook zijn er veel patiënten die intolerant zijn voor anti-TNF middelen die vaak worden ingezet.

BI 655066 is een experimenteel (onderzoeks)geneesmiddel, wat voor het eerst aan patiënten met de ziekte van Crohn wordt gegeven. Het is eerder getest bij een onderzoek onder 31 patiënten met psoriasis, een huidziekte.

BI 655066 behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend zijn als *gehumaniseerde monoklonale antilichamen* specifiek voor IL-23 p19. Simpel gezegd neutraliseert het onderzoeksmiddel een eiwit met de naam *IL-23 p19*, dat betrokken is bij het verder ontwikkelen (ook wel progressie genoemd) van de ziekte van Crohn. Het neutraliseren van dit eiwit zorgt ervoor dat de gezondheidstoestand van patiënten met de ziekte van Crohn minder snel achteruit gaat.

Onderzoekartsen zullen conform Nederlands amendement 1 enkel patiënten kunnen insluiten waarbij de huidige therapie niet of onvoldoende werkzaam is.

Doel van het onderzoek

De belangrijkste doelen zijn het beoordelen van de effectiviteit van verschillende doses BI655066, en het in kaart brengen van de farmacokinetiek (hieruit blijkt hoe het lichaam het onderzoeksgeneesmiddel opneemt, afbreekt en verwijdt) en de farmacodynamiek (hieruit blijkt hoe het onderzoeksgeneesmiddel met het lichaam reageert) bij patiënten met de ziekte

van Crohn.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek bestaat uit 3 delen:

Periode 1

De score op de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) zal gemeten worden door de arts om vast te stellen of de patient geschikt is voor de studie.

in deel 1 worden patienten met een kans van 1:1:1 verdeeld over de verschillende armen van de studie. hiernaast blijven zij un huidige standaardmedicatie gewoon gebruiken.

(placebo : 200mg BI655066 : 600mg BI655066)

tijdens de eerste 12 weken (=deel 1) wordt de medicatie (of placebo) toegediend op de randomisatie, na 2 weken en na 12 weken.

Periode 2

Hierna zal op bezoek 6 de score op de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) opnieuw worden gemeten door de arts.

a) Wanneer de patient zgn "deep remission" (zie voor definite het studie protocol) heeft bereikt zal een periode van 14 weken "washout" (=zonder medicatie) worden gestart. dit wordt verantwoordt geacht gezien de ruime halfwaardetijd van BI655066. Tevens worden patienten in de gaten gehouden tijdens deze periode en zal in geval van opvlammingen van de ziekte alsnog overgeschakeld kunnen worden op actief middel.

of

b) Wanneer de patient geen deep remission heeft bereikt, zal voor elke patient gestart worden met een behandel regime met de hoogste dosis BI655066 onafhankelijk van de dosis die in de eerste 12 weken is gegeven.

Periode 3

wanneer de patienten na 26 weken voor bezoek E1 komen, zal de klinische remissie (definitie zie studie protocol) van de ziekte geevalueerd worden door de onderzoeksarts.

a) Wanneer er sprake is van klinische remissie, kan de patient doorgaan in periode 3 en zal hij/zij behandeld worden met subcutane therapie tot het einde van de studie. (week 65)

of

b) wanneer er geen sprake is van klinische remissie, houdt dit in dat de patient geen baat gehad heeft bij de afgelopen 26 weken onderzoek(smedicatie). De patient zal dan om ethische redenen gevraagd worden te stoppen met het onderzoek. de arts zal met de proefpersoon afstemmen welke opties nog resten voor de patient.

Onderzoeksproduct en/of interventie

zie ook onderzoeksprotocol, flowchart en hoofdstuk 4.1.1: periode 1: BI655066 / placebo gedoseerd 200 of 600 mg IV op bezoeken 2,4,5 periode 2: indien op bezoek 6 (week 12) van periode 1 deep remission wordt vastgesteld, zal een washoutperiode worden gestart t/m wk26. (obv de halfwaardetijd van het middel wordt verwacht dat dit kan). indien op bezoek 6 (week 12) van periode 1 GEEN deep remission wordt vastgesteld, of tijdens de bovengenoemde washoutperiode een met colonoscopie vastgestelde verslechtering optreedt, zal 1 course (3x IV behandeling, gescheiden door 4 weken) open label therapie 600 mg IV gegeven worden. periode 3: wanneer een patient op week 26 clinical remission laat zien, mag de 3e periode gestart worden met 180 mg SC op bezoeken E1, E2, E3 en E4. indien een patient op week 26 geen clinical remission laat zien, zal de studie eindigen volgens protocol.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patienten zal met name voortkomen uit de bezoeken die ze aan het ziekenhuis dienen af te leggen en de onderzoeken die ze in het kader van de studie dienen te ondergaan:

Qua tijdsbesteding zullen patienten wanneer zij de gehele studie doorlopen ongeveer 65 weken onder extra toezicht staan van de onderzoeksarts. Dit zal afhankelijk van de visites 2 tot 6h tijd van patienten per bezoek vergen. totaal zal elke patient ongeveer 48h (in deze periode van 65 weken) in het ziekenhuis doorbrengen voor gesprekken en onderzoeken. tijdens 3 tot 4 van de bezoeken zal ongeveer 4-6h van de tijd van de patient gevraagd worden ivm een colonoscopie. alleen wanneer er achteruitgang optreedt tijdens periode 2 van de studie (week 12-26) zal een extra colonoscopie gevraagd worden, wat het totaal op 4 colonoscopien kan brengen; dit wordt in zeldzame gevallen verwacht. Bij de colonoscopie bezoeken zal de verrichter veelal vragen of de patient een bekende meeneemt om in de buurt van de patient te blijven gedurende het onderzoek en de patient na afloop van het onderzoek naar huis te brengen.

Qua invasieve procedures zullen patienten gevraagd worden om frequenter colonoscopien te ondergaan tov wat een patient in de normale klinische behandelingsstrategieën gewend zal zijn. Voor deze studie zijn deze frequentie colonoscopien wel noodzakelijk om het effect van het onderzoeksmiddel te kunnen evalueren.

Omschrijving van mogelijke risico's die patienten zouden kunnen lopen door deelname aan het onderzoek:

- er is een kans van 1:3 dat patienten de eerste 12 weken met placebo behandeld worden, wat een (tijdelijke) achteruitgang van hun gezondheidstoestand teweeg zou kunnen brengen. Na deze periode zullen alle patienten met het onderzoeksmiddel behandeld worden.
- er is een kans dat patienten (ongeacht de behandeling die zij krijgen) bijwerkingen ervaren van de colonoscopien die tijdens de studie gevraagd worden. deze bijwerkingen zijn voor -de verrichting zelf- niet afwijkend van de normale klinische behandeling; omdat elke Crohn's patient dit soort onderzoeken

op regelmatige basis zal ondergaan en dit door experts zal worden uitgevoerd. de kans op bijwerkingen van elke colonoscopie is gelijk, maar gezien de frequentie van deze colonoscopieën zou een patient meer bijwerkingen kunnen meemaken, omdat de procedure vaker verricht wordt.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817MS
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)

- Mannen of vrouwen in de leeftijd van 18-75 jaar oud op het moment van geven van

6 - Een fase II, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd ond ... 23-06-2025

informed consent. ; - Diagnose ziekte van Crohn is tenminste 3 maanden voorafgaand aan het screenbezoek vastgesteld.; - Patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn, gedefinieerd als CDAI groter of gelijk aan 220 & kleiner of gelijk aan 450.; - Aanwezigheid van mucosale zweren in tenminste 1 segment van het ileum of colon en een CDEIS score van * 7 (* 4 voor patiënten met geïsoleerd ileitis), bepaald d.m.v endoscopy en bevestigd door een onafhankelijke reviewer.; - Geen of onvoldoende respons of intolerabiliteit op eerdere standaard behandeling met tenminste 2 TNF antagonisten (infliximab, adalimumab, of certolizumab pegol) bij een dosis goedgekeurd voor behandeling van de ziekte van Crohn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Complicaties horend bij de ziekte van Crohn, zoals vernauwingen, verhardingen van de darm, korte darm syndroom, of elke andere openbaring waarvoor chirurgie nodig zou zijn. ; - De aanwezigheid van een stoma in het ileum of het colon.; - Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.; - Teken en symptomen die duiden op actieve tuberculose. ; - Maligniteiten in de voorgeschiedenis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-04-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: onbekend
Generieke naam: onbekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-07-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-09-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-09-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2013-002902-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02031276

Register

CCMO

ID

NL46413.068.13