

Een open-label, multicentrum fase IV studie, om de infliximab serum concentratie van Remsima (infiximab biosimilar) te onderzoeken bij patie*nten met de ziekte van Crohn, Colitis Ulcerosa of Reumatoi*de Artritis in remissie, na omschakeling van Remicade (infiximab) naar Remsima (biosimilar infiximab) .

Gepubliceerd: 26-01-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het doel van het onderzoek is om aan te tonen dat de infliximab serumconcentratie van Remsima* niet inferieur is aan de infliximab serum concentratie van Remicade, 16 weken na omschakeling van Remicade naar Remsima*, bij patiënten met de ziekte van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43846

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Infiximab serum concentratie van Remsima* na omschakeling van Remicade

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Reumatoïde Artritis/reuma; ziekte van Crohn/inflammatoire darmziekte; Colitis Ulcerosa/inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mundipharma

Overige ondersteuning: Mundipharma Pharmaceuticals B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase IV, Remsima, Serum infliximab concentratie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Infliximab serumconcentratie van Remsima* d.m.v. ELISA, 16 weken na de omschakeling van Remicade.

Secundaire uitkomstmaten

- Infliximab serumconcentratie van Remsima* d.m.v. ELISA, 8 weken na de omschakeling van Remicade.
- Concentratie antilichamen tegen infliximab op 8 en 16 weken na de omschakeling van Remicade.
- Ziekte activiteit:

Voor de ziekte van Crohn: Harvey-Bradshaw Index (HBI), en serum C-reactief proteïne (CRP) in week 8 en 16 en calprotectine in de ontlasting in week 16.

Voor colitis ulcerosa: Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI), en serum CRP in week 8 en 16 en calprotectine in de ontlasting in week 16.

Voor reumatoïde artritis: Disease Activity Score 28 (DAS-28) score en serum CRP in week 8 en 16.

- EQ-5D score, totaal en per ziekte groep in week 16.
- Incidentie en type bijwerkingen en infusiereacties van Remsima* in week 8 en 16 in vergelijking met de gerelateerde bijwerkingen van Remicade

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn meestal chronisch. De impact van deze ziekten op de kwaliteit van leven van patiënten en op de budgetten in de gezondheidszorg is aanzienlijk.

Een belangrijke behandelingsmogelijkheid voor bovengenoemde ontstekingsziekten is het gebruik van tumor necrose factor alpha (TNF- α) remmers zoals infliximab. De introductie van biologische geneesmiddelen (zogenaamde biologicals) voor de behandeling van inflammatoire darmziekten (IBD) en voor de behandeling van reumatoïde artritis heeft tot een enorme verbetering geleid voor de patiënten. TNF- α -remmers en andere biologicals zijn duur in vergelijking met conventionele geneesmiddelen en hebben geleid tot hogere kosten voor de gezondheidszorg. Daarom is de belangstelling voor biosimilars de laatste jaren enorm toegenomen. Een biosimilar is een biologisch geneesmiddel dat vergelijkbaar is in kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid met een biologisch geneesmiddel waarvoor al een marktlicentie is verkregen. In tegenstelling tot de generieke chemische middelen, zijn biosimilars niet identiek aan het oorspronkelijke biologische geneesmiddel. Dit is een onvermijdelijk gevolg van het feit dat biologicals gemaakt worden van levende cellen in tegenstelling tot de chemische samenstelling van traditionele geneesmiddelen. Vanwege de onvermijdelijke verschillen in de productieprocessen, zal een biosimilar nooit volledig identiek zijn aan het oorspronkelijke biologische middel.

Remsima* (CT-P13) is een van 's werelds eerste biosimilar infliximab die is goedgekeurd door de European Medicines Agency (EMA). Het wordt in hetzelfde type cellijn geproduceerd en heeft een identieke aminozuursequentie als infliximab (Remicade). Remsima* is goedgekeurd voor de behandeling van inflammatoire auto-immuunziekten voor dezelfde indicaties als infliximab (Remicade). De goedkeuring is gebaseerd op de data van een klinische studie waarin bioanalytische, preklinische en klinische data zijn gebruikt om de vergelijkbaarheid tussen Remsima* en infliximab te bestuderen. Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica bleek Remsima* vergelijkbaar te zijn wat betreft farmacokinetiek alsook de effectiviteit en veiligheid aan infliximab (Remicade). Bij patiënten met reumatoïde artritis bleek de effectiviteit en

veiligheid van Remsima ook vergelijkbaar aan die van infliximab. Remsima* wordt in het algemeen goed verdragen.

Ondanks het feit dat een duidelijk regulatorisch traject bestaat voor de goedkeuring van biosimilars, er gedetailleerde wetenschappelijke richtlijnen voor de ontwikkeling van biosimilars bestaan, en verschillende biosimilars in de Europese Unie (EU) inmiddels zijn goedgekeurd, is de aanvaarding van biosimilars door de medische specialisten laag. Dit geldt vooral voor het gebruik van biosimilars in de therapeutische indicaties waarvoor geen specifieke klinische onderzoeken met het biosimilar zijn uitgevoerd, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Voor deze indicaties is de goedkeuring gebaseerd op basis van de farmacokinetiek en de extrapolatie van de werkzaamheid en veiligheid van gegevens uit andere indicaties.

Dit blijkt ook uit een recent uitgevoerde enquête bij ECCO. De meeste IBD specialisten zijn van mening dat een biosimilar infliximab niet uitwisselbaar is met infliximab (Remicade), tenzij klinische data worden getoond waaruit blijkt dat het biosimilar infliximab vergelijkbaar is met infliximab in de verschillende indicaties. De meeste van de 272 ondervraagde artsen (89%) beschouwen kostenbesparing als belangrijkste voordeel van biosimilars, en 69% ziet de immunogeniciteit (serum drug level en antilichamen tegen de drug) als belangrijkste zorg. De meeste artsen zijn van mening dat medische organisaties informatie over biosimilars zou moeten verspreiden (66%), samen zouden moeten werken met instellingen in de gezondheidszorg om regels (78%) en richtlijnen (57%) over het gebruik van biosimilars te ontwikkelen, en multidisciplinaire patiëntenregisters (80%) zouden moeten opzetten om de veiligheid van biosimilars beter in kaart te brengen.

De klinische data betreffende het gebruik van Remsima* in patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn beperkt. Case-series uit Korea tonen aan dat de effectiviteit en veiligheid van CT-P13 vergelijkbaar is aan infliximab. Deze data laten ook zien dat patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zonder problemen kunnen worden omgezet van infliximab naar Remsima*. Bovendien bleken antilichamen tegen Remicade in het serum van met Remicade behandelde IBD patiënten, Remsima* in gelijke mate te herkennen, wat lijkt aan te tonen dat beide infliximab middelen gedeelde immuno-dominante epitopen bezitten.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om aan te tonen dat de infliximab serumconcentratie van Remsima* niet inferieur is aan de infliximab serumconcentratie van Remicade, 16 weken na omschakeling van Remicade naar Remsima*, bij patiënten met de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of reumatoïde artritis die in stabiele remissie zijn gedurende > 30 weken, gemeten door middel van een 'bridging enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA).

Onderzoeksopzet

Studie IFX4501 is een open-label, multicentrum, fase IV studie met een "non-inferiority" opzet. Patiënten en behandelaars zullen niet worden geblindeerd. Er vindt ook geen randomisatie plaats. Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zullen zelf als controle dienen, waarbij de data die wordt verzameld tijdens de eerste visite, voorafgaande aan de eerste behandeling met Remsima*, als referentiedata zullen worden gebruikt.

Alle patiënten die behandeld worden met Remsima* zullen worden gevolgd tot 16 weken na de omschakeling van Remicade.

De onderstaande data zal worden verzameld:

V1 (dag 0) voor de infusie met Remsima*:

- Demografische gegevens
- Zwangerschapstest (indien van toepassing)
- Medische geschiedenis, met inbegrip van de details van de behandeling met Remicade
- Remicade infliximab serumconcentratie
- Antilichamen tegen infliximab (Remicade)
- Medicatiegebruik in het voorafgaande jaar
- Ziekte activiteit:
 - o Voor de ziekte van Crohn: HBI, calprotectine in de ontlasting en serum CRP
 - o Voor colitis ulcerosa: SCCAI, calprotectine in de ontlasting en serum CRP
 - o Voor reumatoïde artritis: DAS-28 en serum CRP
- Kwaliteit van het leven; EQ-5D
- Bijwerkingen van Remicade
- Infliximab dosis

V1 (dag 0) na infusie met Remsima*:

- Comedicatie
- (S)AE
- Remsima* dosis

V2 (week 8 $\pm$ 1 week) en V3 (week 16 $\pm$ 2 week)

- Comedicatie
- Remsima* infliximab serumconcentratie
- Antilichamen tegen infliximab biosimilar (Remsima*)
- Ziekte activiteit:
 - o Voor de ziekte van Crohn: HBI en serum CRP. Calprotectine in de ontlasting alleen tijdens V3.
 - o Voor colitis ulcerosa: SCCAI en serum CRP. Calprotectine in de ontlasting alleen tijdens V3.
 - o Voor reumatoïde artritis: DAS-28 score en serum CRP
- Kwaliteit van Leven: EQ-5D (alleen tijdens V3)
- (S)AEs

- Remsima* dosis

In geval van vroegtijdig beëindigen van de studie (d.w.z. vóór V3), zullen dezelfde gegevens worden verzameld zoals beschreven bij V3. Daarnaast zal de reden van de voortijdige beëindiging en de datum worden vastgelegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie zal het gebruik van een infliximab biosimilar, Remsima worden bestudeerd. Patiënten die deelnemen zijn voorafgaande aan het onderzoek meer dan 30 weken behandeld met infliximab (Remicade). Remicade wordt in dit onderzoek gebruikt als referentiegeneesmiddel. Tijdens het onderzoek zullen alle patiënten twee keer behandeld worden met Remsima>: Dag 0 (V1) en Week 8 (V2). De startdosering van Remsima> zal gelijk zijn aan de dosering van Remicade waarmee de patiënt werd behandeld. Ook de infusie duur van Remsima zal gelijk worden gehouden aan die van Remicade. Tijdens het onderzoek zal de dosering en infusie duur van Remsima> constant blijven.

Inschatting van belasting en risico

De biosimilar infliximab (Remsima*) is door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van de volgende inflammatoire auto-immuunziekten: reumatoïde artritis, ziekte van Bechterew, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriatische artritis en psoriasis, door de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te vergelijken met infliximab (Remicade) .

Omdat Remsima* een biosimilar is, wordt verwacht dat het risico van de behandeling beperkt is en vergelijkbaar aan dat van Remicade. Het voordeel voor de patiënten die deelnemen aan deze studie is dat de omschakeling van infliximab naar de biosimilar infliximab op een gecontroleerde wijze zal verlopen en de patiënten individueel gemonitord kunnen worden gedurende de behandeling. Het voordeel voor de gezondheidszorg is dat met deze studie meer klinische gegevens worden verzameld over deze omschakeling en de werkzaamheid van Remsima* , vooral bij de ziekte van Crohn en Colitis ulcerosa. Dit zal bijdragen tot meer vertrouwen in het gebruik van de biosimilar en zo tot een vermindering van de kosten in de gezondheidszorg.

Contactpersonen

Publiek

Mundipharma

De Wel 20
Hoevelaken 3871 MV

NL

Wetenschappelijk

Mundipharma

De Wel 20
Hoevelaken 3871 MV
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)

1. Man of vrouw, 18 jaar of ouder.
2. Bij de persoon is middels klinische diagnose reumatoïde artritis, colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn vastgesteld.
3. Tijdens moment van screening is de ziekte stabiel, gedefinieerd als HBI $\leq$ 4, SCCAI $\leq$ 3, DAS 28 $\leq$ 3.2.
4. Gedurende de laatste 30 weken is de persoon stabiel en continu behandeld met Remicade en wordt in de komende 2 maanden geen aanpassing van de dosering van infliximab voorzien.
5. Stabiele behandeling met co-medicatie gedurende de laatste 4 maanden en geen voorziene verandering in medicatie. Voor personen met Reumatoïde Arthritis: stabiele en continue behandeling met MTX.
6. Vrouwen mogen niet zwanger zijn. Daarnaast mogen vrouwen geen borstvoeding geven.
7. Personen moeten begrijpen wat de toestemmingsprocedure inhoudt en in staat zijn schriftelijk toestemming te geven om deel te nemen aan de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Personen met: ernstige diabetes mellitus, tuberculose, een ernstige infectie, ongecontroleerde hypertensie, een ernstige cardiovasculaire aandoening (klasse 3 of 4 volgens de criteria van de New York Heart Association [NYHA]), en/of een ernstige respiratoire aandoening.
2. Elke andere ziekte of aandoening die de persoon volgens de onderzoeker ongeschikt maakt om deel te nemen aan dit onderzoek.
3. Klinisch relevante overgevoeligheid voor infliximab of andere muizeneiwitten (anafylaxie of infusie gerelateerde reacties).
4. Een wijziging gedurende de laatste 4 maanden voor de screening in de co-medicatie voor reumatoïde artritis, colitis ulcerosa en/of de ziekte van Crohn en voorziene aanpassingen in de dosering gedurende de komende twee maanden:
 - reumatoïde artritis: het gebruik van systemische corticosteroiden, synthetische DMARDs, of een ander medicijn dat de stabiliteit van de ziekte verstoort.
 - colitis ulcerosa/ziekte van Crohn: het gebruik van systemische corticosteroiden, een immuunsuppressivum, of een ander medicijn dat de stabiliteit van de ziekte verstoort.
5. Een wijziging in de behandeling met Remicade in de voorafgaande 30 weken, veroorzaakt door de ziekte, met uitsluiting van wijzigingen in de dosering/frequentie vanwege concentraties van Remicade in het serum.
6. Gelijktijdige behandeling met een andere biological of een niet geregistreerd geneesmiddel.
7. Een psychische/psychiatrische stoornis, alcoholverslaving, een drugsverslaving (inclusief een verslaving aan pijnstillers), taalbarrière, of een andere factor die het voor de persoon onmogelijk maakt het studieprotocol te volgen.
8. Onvoldoende gebruik van anticonceptiemiddelen, zwangerschap, en/of het geven van borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 05-06-2015
Aantal proefpersonen: 129
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Remicade
Generieke naam: infliximab innovator
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Remsima
Generieke naam: infliximab biosimilar
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-01-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 10-07-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
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	EUCTR2014-004904-31-NL
CCMO	NL42505.018.15