

Een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een referentie-arm voor vedolizumab IV om de werkzaamheid en veiligheid van subcutane vedolizumab te evalueren als onderhoudstherapie bij deelnemers met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die een klinische respons hebben bereikt na open-label intraveneuze therapie met vedolizumab

Gepubliceerd: 29-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair:* Het effect van een subcutane onderhoudsbehandeling met vedolizumab beoordelen op klinische remissie in week 52 bij deelnemers met matig tot ernstig actieve CU die in week 6 een klinische respons hebben vertoond na toediening van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43689

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

onderhoud met vedolizumab SC bij colitis ulcerosa [MLN0002SC-3027]

Aandoening

- Maagdarmsstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa, darmontstekingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa, onderhoudsbehandeling, vedolizumab SC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor dit onderzoek is het deel van de

onderzoeksdeelnemers met klinische remissie (gedefinieerd als een complete

Mayo-score van * 2 punten en geen individuele subscore van > 1 punt) in week

52.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor dit onderzoek zijn:

* Het deel van de deelnemers met slijmvliesgenezing, gedefinieerd als een Mayo endoscopische subscore van * 1 punt, in week 52.

* Het deel van de deelnemers met een duurzame klinische respons, gedefinieerd als een klinische respons in de weken 6 en 52, waarbij een klinische respons wordt gedefinieerd als een afname in de complete Mayo-score van * 3 punten en * 30% vanaf baseline (week 0) met een bijkomende afname in de subscore voor

rectale bloeding van * 1 punt of een absolute subscore voor rectale bloeding van * 1 punt.

* Het deel van de onderzoeksdeelnemers met duurzame klinische remissie, gedefinieerd als klinische remissie in de weken 6 en 52.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Huidige behandelingen zijn effectief geweest voor veel patiënten met CU, maar hebben talrijke beperkingen voor patiënten met een matig tot ernstig actieve ziekte. Deze beperkingen geven aan dat er een aanzienlijke behoefte is aan veiligere en effectievere behandelingen. Vedolizumab (ook MLN0002 genoemd) is een gehumaniseerd immunoglobuline (Ig) G1 mAb, ontwikkeld voor de behandeling van CU en CD, dat zich gedraagt als een darmselectieve immunomodulator. Het doel van het huidige onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid van een onderhoudsbehandeling met vedolizumab SC te evalueren bij deelnemers met matig tot ernstig actieve CU die een klinische respons hebben vertoond na open-label-therapie met vedolizumab IV. Het onderzoek omvat een referentie-arm met vedolizumab IV om binnen het onderzoek beschrijvende vergelijkingen te kunnen verkrijgen over de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit tussen de twee toedieningsvormen van vedolizumab.

Doel van het onderzoek

Primair:

* Het effect van een subcutane onderhoudsbehandeling met vedolizumab beoordelen op klinische remissie in week 52 bij deelnemers met matig tot ernstig actieve CU die in week 6 een klinische respons hebben vertoond na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.

Secundair:

* Het effect van een subcutane onderhoudsbehandeling met vedolizumab beoordelen op slijmvliesgenezing in week 52 bij deelnemers die in week 6 een klinische respons hebben vertoond na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.

* Het effect van een subcutane onderhoudsbehandeling met vedolizumab beoordelen op duurzame klinische respons in week 52 bij deelnemers die in week 6 een klinische respons hebben vertoond na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.

* Het effect van een subcutane onderhoudsbehandeling met vedolizumab beoordelen op duurzame klinische remissie in week 52 bij deelnemers die in week 6 een

klinische respons hebben vertoond na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.

- * Het effect van een subcutane onderhoudsbehandeling met vedolizumab te beoordelen op corticosteroïdevrije remissie in week 52 bij deelnemers die in week 6 een klinische respons hebben vertoond na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.

Verkenkend:

- * Het beoordelen van de farmackinetiek van meerdere doses vedolizumab SC onderhoudsbehandeling bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU.
- * Het beoordelen van de immunogeniteit van meerdere doses vedolizumab SC onderhoudsbehandeling bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU die een klinische respons hebben bereikt in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.
- * Het bepalen van het effect van vedolizumab SC onderhoudsbehandeling op patient-reported outcomes (PRO) van baseline tot week 52 en van week 6 tot week 52 bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU die een klinische respons hebben bereikt in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.
- * Het beoordelen van het effect van vedolizumab SC onderhoudsbehandeling op de tijd tot een belangrijk CU-gerelateerd voorval (ziekenhuisopnames, colectomieën, en procedures) in week 52 bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU die een klinische respons hebben bereikt in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.
- * Het bepalen van het effect van vedolizumab SC onderhoudsbehandeling op Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC) van baseline (week 0) tot week 52 and van week 6 tot week 52 bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU die een klinische respons hebben bereikt in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.
- * Het beschrijvend vergelijken van de doelmatigheid, veiligheid en immunogeniteit van de vedolizumab IV en vedolizumab SC presentaties.
- * Het correleren van met CU geassocieerde genetische polymorfismen en ontstekingsbiomarkers aan therapeutische respons op vedolizumab SC onderhoudsbehandeling, wanneer geïndiceerd.
- * Het bepalen van het effect van vedolizumab SC onderhoudsbehandeling op histologische remissie in week 52 bij proefpersonen die een klinische respons hebben bereikt in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.
- * Het bepalen van het effect van vedolizumab SC onderhoudsbehandeling op klinische remissie in week 52 bij proefpersonen die een klinische respons hebben bereikt in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2, met gebruik van een alternatieve definitie van klinische remissie.
- * Het bepalen van het effect van vedolizumab SC onderhoudsbehandeling op het in week 52 bereiken van corticosteroïdvrije status gedurende respectievelijk 90 dagen en 180 dagen bij proefpersonen die een klinische respons hebben bereikt in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.
- * Het bepalen van het effect van vedolizumab SC onderhoudsbehandeling op duurzame klinische remissie in week 52, waarbij duurzame klinische remissie wordt gedefinieerd als klinische remissie in de weken 6 en 52 bij proefpersonen

die remissie hebben bereikt in week 6.

Onderzoeksopzet

Dit is een essentieel fase 3-, multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, placebogecontroleerd onderzoek, inclusief een referentie-arm met vedolizumab IV, ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van een onderhoudsbehandeling met vedolizumab SC bij volwassen deelnemers met matig tot ernstig actieve CU die een klinische respons hebben vertoond in week 6 na open-label-therapie met 300 mg vedolizumab IV, toegediend in de weken 0 en 2. Het onderzoek omvat een referentie-arm met vedolizumab IV om binnen het onderzoek beschrijvende vergelijkingen te verkrijgen over de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit tussen de twee toedieningsvormen van vedolizumab.

Matig tot ernstig actieve CU wordt gedefinieerd als een complete Mayo-score van 6 tot 12 punten met een endoscopische subscore van ≥ 2 . Deelnemers die nog nooit tumornecrosefactor-alfa- (TNF- α -) antagonist toegediend hebben gekregen of bij wie TNF- α -antagonist niet werkt, zullen worden opgenomen, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de groep waarbij TNF- α -antagonist niet werkt, niet meer dan 50% van de deelnemers bedraagt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na screening zullen alle deelnemers die voldoen aan de criteria voor deelname aan het onderzoek, deelnemen aan de 6 weken durende inductiefase waarin ze 300 mg open-label vedolizumab IV zullen ontvangen in de weken 0 en 2. Als in week 6 een klinische respons wordt bereikt, worden deelnemers gerandomiseerd over 3 groepen voor de onderhoudsfase. 50% zal vedolizumab SC-injecties en placebo-infuustoedieningen ontvangen (groep 1). 25% zal placebo-injecties en vedolizumab IV-infuustoedieningen ontvangen (groep 2). 25% zal placebo-injecties en placebo-infuustoedieningen ontvangen (groep 3). Tijdens de onderhoudsfase zullen deelnemers 300 mg vedolizumab IV/placebo-infuustoedieningen ontvangen in de weken 6, 14, 22, 30, 38 en 46. Inclusief de inductiefase worden er in totaal 8 infusen toegediend tijdens de duur van het onderzoek. Tijdens de onderhoudsfase zullen deelnemers elke 2 weken van week 6 tot week 50 108 mg vedolizumab SC/placebo-injecties ontvangen. In totaal zullen tijdens de duur van het onderzoek 23 injecties worden toegediend. Deelnemers worden getraind om deze injecties zelf toe te dienen.

Inschatting van belasting en risico

Inclusief screening en nacontrole zal het onderzoek bestaan uit 30 bezoeken gedurende een periode van 68 weken. Deze bezoeken zullen deels in het ziekenhuis zijn en deels thuis plaatsvinden. Het ziekenhuis dient ten minste 15 keer bezocht te worden. Tijdens de behandelingsperiode zullen de onderzoeksdeelnemers 8 infuustoedieningen en 23 injecties krijgen gedurende een periode van 50 weken. De patiënten zullen de injecties grotendeels zelf toedienen. Tijdens het onderzoek zullen deelnemers dagelijks een elektronisch

dagboek moeten bijhouden tot week 52 en 3 vragenlijsten moeten invullen tijdens 5 onderzoeksbezoeken. Procedures zullen onder meer 3 flexibele sigmoidoscopieën, 2 ECG's en afname van bloed (15x), ontlasting (4x) en urine (4x) omvatten. Als onderdeel van de screening voor het onderzoek zullen de deelnemers worden getest op hiv en hepatitis B/C, en zullen ze op de hoogte worden gebracht als het resultaat positief is.

De meest voorkomende bijwerkingen van het onderzoeksmiddel, die gemeld werden door meer dan 10% van de patiënten, omvatten verkoudheid, hoofdpijn, gewrichtspijn en verslechtering van de ziekte van Crohn bij patiënten die de ziekte van Crohn hebben. Om het theoretische risico op de ontwikkeling van PML bij deelnemers die behandeld worden met vedolizumab te adresseren, zal een actieplan voor risicominimalisatie van PML worden geïmplementeerd.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

Aldwich 61
London WC2B 4AE
GB

Wetenschappelijk

Takeda

Aldwich 61
London WC2B 4AE
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een ... 25-06-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De deelnemer is ten minste 6 maanden voor screening gediagnosticeerd met CU, vastgesteld door middel van klinisch en endoscopisch bewijs en ondersteund door een histopathologierapport.;2. De deelnemer heeft matig tot ernstig actieve CU, zoals vastgesteld door een complete Mayo-score van 6-12 met een endoscopische subscore van * 2 binnen 10 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.;3. Bewijs dat de CU bij de deelnemer zich proximaal uitstrekt tot aan het rectum (* 15 cm betrokken dikke darm).;4. De deelnemer heeft onvoldoende respons of een afnemende respons vertoond op, of heeft een intolerantie vertoond voor ten minste 1 van de volgende middelen: immunomodulatoren, corticosteroïden of TNF-* antagonist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De deelnemer heeft bewijs van een intra-abdominaal abces of toxisch megacolon bij het eerste screeningsbezoek.;2. De deelnemer heeft een uitgebreide darmresectie of een subtotalen of totale colectomie ondergaan.;3. De deelnemer heeft een ilio stomie of colostomie ondergaan of heeft vastgestelde symptomatische stenose van de darm.;4. De deelnemer heeft een van de onderzoekstherapieën of goedgekeurde niet-biologische therapieën (bijv. ciclosporine, tacrolimus, thalidomide, methotrexaat of tofacitinib, met uitzondering van de therapieën die specifiek zijn genoemd in het protocol) ontvangen voor de behandeling van onderliggende ziekten in de 30 dagen of 5 halveringstijden van de screening (de langste duur is van toepassing).;5. De deelnemer heeft een onderzoeksmiddel of een goedgekeurd biologisch middel of biosimilar ontvangen in de 60 dagen of 5 halveringstijden van de screening (de langste duur is van toepassing).;6. De deelnemer moet momenteel worden geopereerd voor CU of verwacht wordt dat dit nodig zal zijn tijdens het onderzoek.;7. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis of bewijs van adenomateuze poliepen die niet verwijderd zijn, of een voorgeschiedenis of bewijs van dysplasie van het darmslijmvlies.;8. De deelnemer heeft een vermoedelijke of bevestigde diagnose van Crohn*s enterocolitis, indeterminate colitis, ischemische colitis, radiatiecolitis, diverticulose optredend bij colitis, of microscopische colitis.;9. De deelnemer heeft bewijs van een actieve infectie tijdens de screeningsperiode.;10. De deelnemer heeft bewijs van, of wordt behandeld voor, een Clostridium difficile-infectie of ander intestinaal pathogeen in de 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.;11. De deelnemer heeft een chronische hepatitis B-virus (HBV) of chronische hepatitis C-virus (HCV) infectie. HBV immuun patiënten (dat wil zeggen, het zijn hepatitis B oppervlakte-antigeen [HBsAg] negatieve en hepatitis B antilichaam positief) kunnen echter worden ingesloten.;12. De deelnemer heeft actieve of latente TBC zoals blijkt uit het volgende:
i. Een positieve diagnose TBC-test binnen de 30 dagen voorafgaand aan de screening of

tijdens de screening periode, gedefinieerd als:

1. Een positieve QuantiFERON test- of 2 opeenvolgende onbepaalde QuantiFERON tests (of, een positieve T-SPOT TB-test [alleen voor Japan]), OF,
2. Een tuberculine huidtest reactie ≥ 5 mm.

Let op: als patiënten een BCG-vaccin hebben ontvangen dan moet een QuantiFERON TB Gold test worden uitgevoerd in plaats van de tuberculine huidtest.

OF

ii. Röntgenfoto van de borst binnen de 3 maanden voorafgaand aan Week 0 die tekenend zijn voor longtuberculose, en een positieve of 2 opeenvolgende onbepaalde QuantiFERON testen (of, een positieve T-SPOT TB-test [alleen voor Japan]) binnen de 30 dagen voorafgaand aan Screening of tijdens de Screening periode.

Let op: patiënten met eerder behandelde TB met een negatieve QuantiFERON test kan in de studie worden ingesloten.;13. De deelnemer heeft vastgestelde congenitale of verworven immuundeficiëntie (bijv. common variable immunodeficiency (CVID), infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), orgaantransplantatie).;14. De deelnemer is in de 30 dagen vóór de screening gevaccineerd met een levend verzwakt vaccin.;15. De deelnemer heeft een klinisch significante infectie (bijv. pneumonie, pyelonefritis) gehad in de 30 dagen vóór de screening, of heeft een aanhoudende infectie. ;16. De deelnemer heeft een topische (rectale) behandeling met mesalazine (5-ASA) of een klysma/zetpillen met corticosteroïden gebruikt in de 2 weken voor de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-09-2016
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Vedolizumab SC
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Entyvio
Generieke naam:	Vedolizumab IV
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2015-000480-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02611830
CCMO	NL55501.056.15