

Een gerandomiseerd, dubbelblind, fase 4onderzoek naar de veiligheid en het percentage proefpersonen met fistelheling met 2 dosisregimes met Entyvio (vedolizumab IV) bij de behandeling van fistelvormende ziekte van Crohn (ENTERPRISE)

Gepubliceerd: 30-05-2016 Laatst bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelstelling:Het evalueren van het percentage proefpersonen met perianale fistelheling in week 30 met 2 verschillende dosisregimes van vedolizumab IV 300 mg bij proefpersonen met fistelvormende CD.Secundaire doelstelling:Het evalueren van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45760

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vedolizumab IV bij de behandeling van fistelvormende ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

inflammatoire darmziekten, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda Development Centre Europe, Ltd.

Overige ondersteuning: Takeda Development Centre Europe Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fistels, inflammatoire darmziekten, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor dit onderzoek is het percentage patiënten met een vermindering van ten minste 50% in het aantal lekkende perianale fistels in week 30 ten opzichte van dag 1 (waarbij gesloten fistels niet langer lekken, zelfs niet onder zachte vingerdruk).

Secundaire uitkomstmaten

- Het aandeel proefpersonen met een vermindering van ten minste 50% ten opzichte van dag 1 in het aantal lekkende perianale fistels in zowel week 22 als week 30 (waarbij gesloten fistels niet meer lekken, zelfs niet onder zachte vingerdruk).
- Het aandeel proefpersonen met 100% perianale fistelsluiting in week 30 (waarbij alle fistels niet langer lekken, zelfs niet onder zachte vingerdruk).
- Tijd tot eerste perianale fistelsluiting.
- Tijd tot laatste (100%) perianale fistelsluiting.
- Duur van perianale fistelrespons (bv. aantal dagen met drainage).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Ziekte van Crohn (CD) is een focale ziekte, mogelijk transmuraal, en kan elk onderdeel van het maagdarmsstelsel aantasten, van de mond tot de anus. De ziekte van Crohn kan op dit moment niet genezen worden door medicatie of via een chirurgische interventie. Fistula's in de ziekte van Crohn ontstaan in tot wel 40% van de patienten. Patienten met fistulerende ziekte van Crohn ervaren symptomen als anale pijn, etterige ontlasting, en incontinentie wat vervolgens kan resulteren in hoge morbiditeit en een verlaagde kwaliteit van leven.

Fistula's genezen zelden spontaan en hebben meestal medicatie of chirurgische interventie nodig. Er zijn verschillende soorten medicatie en chirurgische opties beschikbaar voor de behandeling van de ziekte van Crohn, maar de management van de perianale ziekte van Crohn is uitdagend en heeft vaak een uitgebreide aanpak nodig inclusief medicatie en chirurgische interventies. Goed opgezette klinische studies specifiek voor de populatie met fistulerende ziekte van Crohn is noodzakelijk. De huidige studie zal betekenisvolle informative opleveren met vedolizumab IV in de behandeling van perianale fistula's and het is verwacht dat een optimale dosis strategie voor deze complexe patientengroep zal kunnen worden geformuleerd.

Vedolizumab IV is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patienten met een gemiddelde tot ernstige vorm van actieve ziekte van Crohn in verschillende regio's, waaronder de Verenigde Staten en Europese Unie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het evalueren van het percentage proefpersonen met perianale fistelheling in week 30 met 2 verschillende dosisregimes van vedolizumab IV 300 mg bij proefpersonen met fistelvormende CD.

Secundaire doelstelling:

Het evalueren van fistelheling gedurende een evaluatieperiode van 30 weken.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, fase 4-onderzoek naar de veiligheid en het percentage proefpersonen met fistelheling met 2 dosisregimes met Entyvio (vedolizumab IV) gedurende een behandelingsperiode van 30 weken (met de laatste dosis in week 22). Er zullen ongeveer 100 proefpersonen worden ingeschreven met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (Crohn's disease, CD) met 1 tot 3 lekkende perianale fistel(s). Om in

aanmerking te komen moeten de proefpersonen in het verleden een inadequate respons hebben gehad met, of intolerant geweest zijn voor zowel conventionele behandeling als voor een tumornecrosefactor-alfa (TNF- α)-antagonist voor hun onderliggende CD. De proefpersonen worden gedurende in totaal 48 weken gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosisniveau(s): Groep 1: Vedolizumab IV dosis van 300 mg in week 0, 2, 6, 14 en 22, en een infusie met placebo in week 10. Groep 2: Vedolizumab IV dosis van 300 mg in week 0, 2, 6, 10, 14 en 22. Alle proefpersonen moeten orale antibiotica gebruiken vanaf dag 1 tot week 6.

Inschatting van belasting en risico

Sinds 19 november 2016 kregen ongeveer 4200 proefpersonen ten minste 1 dosis vedolizumab in klinische onderzoeken en ongeveer 1832 proefpersonen kregen gedurende 12 maanden vedolizumab in in klinische onderzoeken. In iv-onderzoeken werd vedolizumab tot nu toe goed verdragen.

De meest voorkomende bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken, gemeld bij 10%-20% van de patiënten, zijn:

- verslechtering van de ziekte van Crohn bij patiënten met de ziekte van Crohn
- verslechtering van ulceratieve colitis bij patiënten met ulceratieve colitis
- verkoudheid
- hoofdpijn
- gewrichtspijn

Er werden geen bijwerkingen gezien bij meer dan 20% van de proefpersonen die ten minste 1 dosis vedolizumab hebben gekregen.

Andere bijwerkingen gemeld bij 2-9% van de patiënten zijn:

- misselijkheid
- koorts
- buikpijn
- infectie van de bovenste luchtwegen
- vermoeidheid
- braken
- weinig rode bloedcellen (anemie)
- hoesten
- rugpijn
- bronchitis
- griep
- urineweginfectie
- duizeligheid
- diarree
- sinusinfectie
- griepachtige aandoening
- huiduitslag
- pijnlijke keel
- jeuk

- gezwollen enkels
 - pijn in armen of benen
 - buikgriep
 - een geïnfecteerde holte gevuld met pus vlakbij de anus of het rectum (anaal abces)
 - kleine tunnel die een geïnfecteerde klier in de anus verbindt met een opening op de huid rond de anus (anale fistel)
- Omdat veel van deze symptomen vaak worden gemeld bij patiënten met UC of CD, is het niet duidelijk welke gerelateerd zouden kunnen zijn aan vedolizumab, welke aan de onderliggende ziekte en welke aan toeval.

Naast de bovengenoemde risico*s kunnen vedolizumab en de onderzoeksprocedures onbekende risico*s met zich meebrengen.

Zoals bij elk geneesmiddel kunnen allergische reacties optreden. Enkele dingen die gebeuren tijdens een allergische reactie zijn:

- uitslag (rood worden van of blaarvorming op de huid)
- moeite met ademen
- piepende ademhaling
- plotselinge verlaging van de bloeddruk

Er bestaat een mogelijkheid op een grotere kans om een infectie te krijgen, moeilijk de infectie te kunnen bestrijden of het reactiveren van een oude infectie. Er zijn ernstige infecties opgetreden.

Er bestaat een mogelijkheid dat behandeling met vedolizumab een reactivatie van een oude infectie zoals tuberculose (tbc) kan veroorzaken.

Patiënten met inflammatoire darmziekte hebben een verhoogd risico op darmkanker en sommige geneesmiddelen die momenteel worden gebruikt voor de behandeling van CD en UC kunnen het risico op bepaalde typen kanker verhogen. Minder dan 1% van de patiënten die vedolizumab kregen als onderdeel van de UC- en CD-onderzoeken werden gediagnosticeerd met kanker, waaronder darmkanker. Het is ook niet bekend of de kankervoorvallen per toeval voorkwamen of dat vedolizumab een bepalende factor was.

Er zijn geen gevallen van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML), een ernstige en soms fatale herseninfectie, gemeld bij mensen die vedolizumab kregen. Er is momenteel onvoldoende informatie om te weten of vedolizumab het risico op PML verhoogt en een risico op PML kan niet worden uitgesloten.

Er zijn patiënten overleden tijdens de deelname aan klinische onderzoeken met vedolizumab. De details van deze gevallen werden gecontroleerd door een onafhankelijke veiligheidscontrolecommissie die toezicht hield op de veiligheid van deze patiëntenonderzoeken. Er werden door de commissie geen veranderingen in de controle van de onderzoeken aanbevolen.

Risico*s gerelateerd met reacties op de infusieplaats (iv toediening)
De pleisters kunnen wel een huidreactie veroorzaken, zoals roodheid of jeuk.
Het verwijderen van de pleisters kan een gelokaliseerde irritatie op de huid en/of haarverlies veroorzaken zoals bij het verwijderen van verband.

Risico*s gerelateerd aan bloedafname
Hoewel het zelden voorkomt, kunnen bloedstolsels en infecties op de injectieplaats voorvallen. Licht gevoel in het hoofd en/of flauwvallen kan ook optreden tijdens of kort na de afname van het bloed.

Risico*s gerelateerd aan een MRI
De risico*s en ongemakken gerelateerd met de MRI-test zijn:

- Misselijkheid, braken, opgeblazen gevoel of rectale irritatie veroorzaakt door darmreinigingsmiddel (vaak voorkomend).
- Opgeblazen gevoel in de buik (vaak voorkomend) door het drinken van vloeistof voor de scan.
- Ongemak door het liggen op de scannertafel of het lawaai tijdens de scan.
- Ingesloten gevoel in de grote tunnel van de scanner (claustrofobisch). Als u zich te claustrofobisch voelt, kan de test worden gestopt.
- Allergische reactie op de gebruikte medicatie om de darmbeweging te vertragen (zelden).
- Mogelijke bijwerkingen van geïnjecteerde MRI contrast vloeistof
- Irritatie, blauwe plekken of infectie (zelden) op de injectieplaats voor de darmmedicatie of het MRI-contrastmiddel.

Risico*s gerelateerd aan een hersen-MRI en ruggenprik
De risico*s en ongemakken van een hersen-MRI worden hieronder beschreven.

- Ongemak door het liggen op de scannertafel of het lawaai tijdens de scan.
- Ingesloten gevoel in de grote tunnel van de scanner (claustrofobisch). Als u zich te claustrofobisch voelt, kan de test worden gestopt.
- Mogelijke bijwerkingen van geïnjecteerde MRI contrast vloeistof
- Irritatie, blauwe plekken of infectie (zelden) op de injectieplaats door het MRI-contrastmiddel.

Sommige risico*s en ongemakken van de ruggenprik procedure zijn:

- Bloeding in het wervelkanaal.
- Ongemak tijdens de test.
- Hoofdpijn na de test.
- Overgevoeligheid voor de verdovingsmiddelen.
- Infectie veroorzaakt door de naald.
- Meer risico op bloeding voor mensen die bloedverdunners nemen.
- Zenuwschade

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding
Het onderzoeksgeneesmiddel kan risico*s vormen voor een ongeboren baby of een baby die borstvoeding krijgt die momenteel niet bekend zijn. Er werden zelden aangeboren afwijkingen gemeld bij kinderen van vrouwen die werden blootgesteld

aan vedolizumab. We weten niet of de aangeboren afwijkingen gerelateerd zijn aan het gebruik van vedolizumab. Vanwege de onbekende risico's en mogelijke schade aan de ongeboren baby/zuigeling, mogen proefpersonen niet zwanger worden, een baby borstvoeding geven of een kind verwekken tijdens zijn/haar deelname aan dit onderzoek en gedurende 18 weken na zijn/haar laatste dosis.

Contactpersonen

Publiek

Takeda Development Centre Europe, Ltd.

61 Aldwych
London WC2B 4AE
GB

Wetenschappelijk

Takeda Development Centre Europe, Ltd.

61 Aldwych
London WC2B 4AE
GB

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)

Volwassen proefpersonen van 18 tot en met 80 jaar, met matige tot ernstige actieve CD en gedurende ten minste 2 weken 1 tot 3 lekkende perianale fistel(s).

Proefpersonen die in het verleden onvoldoende respons vertoonden op, de respons verloren op, of intolerant waren voor zowel conventionele behandeling als voor een TNF- α -antagonist voor hun onderliggende CD (gefaalde behandeling is niet vereist voor momenteel actieve, lekkende fistels); uitsluitend voor proefpersonen uit Frankrijk: proefpersonen die in het verleden niet slaagden (d.w.z. onvoldoende respons vertoonden op, de respons verloren op of intolerant waren voor) met infliximab voor de behandeling van hun onderliggende CD of CD met fistelvorming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen met perianale abcessen groter dan 2 cm of een abces dat, naar mening van de onderzoeker, moet worden gedraineerd op basis van ofwel klinische beoordeling ofwel MRI.

Proefpersonen met een CDAI-score hoger dan 400.

Proefpersonen met een ileostoma, colostoma of met bekende gefixeerde symptomatische darmstenose.

Proefpersonen met significante anale of rectale stenose.

Proefpersonen met bewijs van een actieve infectie (bv. sepsis, cytomegalovirus, of listeriosis) tijdens de screening, buiten de infectie met betrekking tot de fistel(s).

Proefpersonen met een positieve controlelijst van subjectieve criteria voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Proefpersonen die een experimenteel of goedgekeurd biologisch of biosimilair middel hebben gekregen binnen 60 dagen vóór de randomisatie.

Proefpersonen die eerder werden blootgesteld aan vedolizumab, natalizumab, efalizumab of, rituximab etrolizumab of anti- mucosaal addressin celadhesiemolecule-1 (MAdCAM-1) therapie.

Proefpersonen met actieve of latente tuberculose.

Proefpersonen met een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) of verworven humaan immunodeficiëntiesyndroom (hiv) of die seropositief bleken te zijn bij de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-12-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Entyvio
Generieke naam:	vedolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2018
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	EUCTR201500085212-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02630966
CCMO	NL57591.018.16