

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

Gepubliceerd: 15-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling:* Het effect beoordelen van een onderhoudsbehandeling met vedolizumab SC op klinische remissie in week 52 bij deelnemers met matig tot ernstig actieve CD die in week 6, na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2, een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45775

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

onderhoud met vedolizumab SC bij ziekte van Crohn [MLN0002SC-3031]

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

darmontstekingsziekte, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: onderhoudsbehandeling, vedolizumab SC, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt voor het onderzoek is het aandeel deelnemers met klinische remissie, gedefinieerd als een CDAI-score van ≤ 150 in week 52.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor dit onderzoek zijn:

* Het aandeel deelnemers met een verbeterde klinische respons, gedefinieerd als een toename van de CDAI-score met ≥ 100 punten vergeleken met baseline (week 0), in week 52.

* Het aandeel deelnemers met corticosteroïdevrije remissie, gedefinieerd als deelnemers die bij baseline (week 0) orale corticosteroïden gebruikten en die het gebruik hiervan gestaakt hebben en in klinische remissie zijn in week 52.

* Het aandeel deelnemers die niet eerder blootgesteld zijn aan TNF-alpha antagonist met klinische remissie, gespecificeerd als CDAI score ≤ 150 , in week 52.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandelingen zijn effectief geweest voor veel patiënten met de ziekte van Crohn, 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 dat werkt als een darmselectieve immunomodulator. Vedolizumab IV is in verschillende regio's goedgekeurd om in de handel gebracht te worden voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig actieve CU en CD. Omdat een IV infuus voor sommige patiënten niet praktisch is als langdurige behandeling, is vedolizumab SC ontwikkeld om zelfinjectie door patiënten of hun mantelzorger mogelijk te maken. Het doel van het huidige onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van een onderhoudsbehandeling met vedolizumab SC bij deelnemers met matig tot ernstig actieve CD die een klinische respons bereikten na een open-labelbehandeling met vedolizumab IV.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- * Het effect beoordelen van een onderhoudsbehandeling met vedolizumab SC op klinische remissie in week 52 bij deelnemers met matig tot ernstig actieve CD die in week 6, na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2, een klinische respons vertoonden.

Secundaire doelstellingen:

- * Het effect beoordelen van een onderhoudsbehandeling met vedolizumab SC op een verbeterde klinische respons in week 52 bij deelnemers die in week 6, na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2, een klinische respons vertoonden.

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

- * Het effect bepalen van een onderzoeksbehandeling met vedolizumab SC op klinische remissie in week 52 bij deelnemers die niet eerder blootgesteld zijn aan TNF-alpha antagonist, en een klinische respons vertoonden in week 6 na toediening van vedolizumab IV in de weken 0 en 2.

Geselecteerde verkennende doelstellingen:

- * Het effect bepalen van een onderzoeksbehandeling met vedolizumab SC op klinische remissie in week 52 bij deelnemers die in week 6, na toediening van

vedolizumab IV in de weken 0 en 2, een klinische respons vertoonden, waarbij gebruik wordt gemaakt van een alternatieve definitie van klinische remissie op basis van endoscopie (bepaald door middel van de SES-CD), buikpijn (bepaald door middel van de CDAI) en de frequentie van dunne/waterige ontlasting (bepaald door middel van de CDAI)

Onderzoeksopzet

Dit is een belangrijk fase 3, multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ontworpen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een onderzoeksbehandeling met vedolizumab onder de huid (vedolizumab SC) bij volwassen deelnemers met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (CD) die in week 6 een klinische respons bereikten met open-labelbehandeling met 300 mg vedolizumab intraveneus (vedolizumab IV) in de weken 0 en 2.

Deelnemers die nog nooit tumornecrosefactor-alfa (TNF-*)-remmers toegediend hebben gekregen of bij wie TNF-*-remmers niet werkten, zullen worden ingesloten, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de groep waarbij TNF-*-antagonist niet werkt, niet meer dan 50% van de deelnemers bedraagt.

Patiënten die worden aangemeld bij geselecteerde centra zullen de optie hebben om vóór de dosering in week 0 en in week 52 vrijwillig ileocolonoscopisch onderzoek te ondergaan voor de beoordeling van een alternatieve definitie van klinische remissie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na screening zullen alle deelnemers die voldoen aan de criteria voor deelname aan het onderzoek, deelnemen aan een 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 2 groepen voor de onderhoudsfase. Groep 1 (66%) zal injecties met vedolizumab SC ontvangen. Groep 2 (33%) zal injecties met een placebo ontvangen. Deelnemers zullen 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. Deelnemers die in week 6 geen klinische respons hebben bereikt, worden niet gerandomiseerd naar de onderhoudsfase; zij zullen in plaats daarvan een derde infuus met vedolizumab IV 300 mg ontvangen in week 6.

Inschatting van belasting en risico

Inclusief screening en vervolg zal het onderzoek bestaan uit 30 bezoeken gedurende een periode van 68 weken. Tijdens de behandelperiode ontvangen de deelnemers een infuus in de weken 0 en 2. De deelnemers die in week 6 een respons vertonen, gaan door met injecties met het onderzoeksmiddel, elke 2 weken van week 6 tot week 50 (23 injecties in totaal). Deelnemers die in week 6 geen respons vertonen, ontvangen een derde infuus.

Tijdens het onderzoek zullen deelnemers dagelijks een elektronisch dagboek moeten bijhouden tot week 52, en 3 vragenlijsten moeten invullen tijdens 4 onderzoeksbezoeken. Procedures zullen onder meer 2 ECG's en afname van bloed (16x), ontlasting (4x) en urine (4x) omvatten. Als onderdeel van de onderzoeksscreening zullen de deelnemers worden getest op TBC, hiv en hepatitis B/C, en zullen ze op de hoogte worden gebracht als het resultaat positief is. Bij deelnemende centra kunnen deelnemers ook worden gevraagd om mee te doen aan een colonoscopie-subonderzoek dat zal bestaan uit 2 colonoscopieën. 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

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De deelnemer is ten minste 3 maanden voor screening gediagnosticeerd met de ziekte van Crohn (CD) en dit werd vastgesteld door middel van klinisch en endoscopisch bewijs en ondersteund door een histopathologierapport.
2. De deelnemer heeft matig tot ernstig actieve CD.
3. Bij de deelnemer zijn ten minste het ileum en/of de colon aangetast door CD.
4. De deelnemer heeft sinds >8 jaar uitgebreide colitis of pancolitis, of sinds >12 jaar beperkte colitis en moet gedocumenteerd bewijs hebben dat er in de 12 maanden vóór het eerste screeningsbezoek een colonoscopie is uitgevoerd ter controle.
5. Personen met een familiegeschiedenis van colorectale kanker, persoonlijke geschiedenis van verhoogd risico op colorectale kanker, leeftijd > 50 jaar, of andere bekende risicofactoren moet up-to-date op colorectale kanker surveillance op screening.
6. 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-alfa-remmers.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De deelnemer beschikt over bewijzen van abdominaal abces bij de eerste screening visite.
2. De deelnemer heeft uitgebreide colon resectie, subtotaal of totaal colectomy.
3. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van >3 dunne darm resectie of diagnose van korte darmsyndroom.
4. De deelnemer heeft sondevoeding ontvangen, gedefinieerde formule diëten, of parenterale voeding binnen 28 dagen voorafgaand aan de toediening van het eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
5. De deelnemer heeft ileostoma, stoma of bekende vaste symptomatische stenose van de darm.
6. De deelnemer heeft een van de experimentele of goedgekeurd niet-biologische therapieën ontvangen (bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus, thalidomide, methotrexaat of tofacitinib uitzondering van de specifiek in de genoemde protocol) voor de behandeling van de onderliggende ziekte binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van screening (welke van de 2 meer is).
7. De deelnemer heeft geen onderzoeks of goedgekeurd biologische ontvangen of biosimilar

middel binnen 60 dagen of 5 halfwaardetijden van screening (welke meer is).

8. De deelnemer gebruikte topische (rectaal) behandeling met 5-ASA of corticosteroïd klysma's / zetpillen binnen 2 weken na de toediening van de eerste dosis van de studie drug.
9. De deelnemer wordt vereist of wordt verwacht chirurgische interventie voor CD tijdens het onderzoek.
10. De deelnemer heeft een geschiedenis of bewijs van adenomateuze poliepen colon die niet zijn verwijderd.
11. De deelnemer heeft een geschiedenis of bewijs van het colon mucosale dysplasie.
12. De deelnemer heeft een verdachte of bevestigde diagnose van ulcerative colitis, indeterminate colitis, ischemische colitis, colitis straling, divertikel aandoeningen geassocieerd met colitis, of microscopische colitis.
13. De deelnemer beschikt over bewijzen van een actieve infectie tijdens de Screening Periode.
14. De deelnemer beschikt over bewijzen van, of behandeling voor, C. difficile infectie of andere darmpathogeen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studie drug.
15. De deelnemer heeft chronische hepatitis B-virus (HBV) * of chronische hepatitis C virus (HCV) infectie. * HBV immuun deelnemers (dat wil zeggen, als hepatitis B oppervlakte-antigeen [HBsAg] negatieve en hepatitis B oppervlakte-antistoffen [HBsAb] positieve) kunnen echter worden ingesloten.
16. De deelnemer heeft een actieve of latente tuberculose, zoals blijkt uit het volgende:
 - i. Een positieve diagnose TBC-onderzoek 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 Japan), of, Vedolizumab SC 2. Een tuberculine huidtest reactie ≥ 5 mm.
Let op: als proefpersonen BCG-vaccin hebben gekregen dan zal een QuantiFERON TB Gold test moet worden uitgevoerd in plaats van de tuberculine huid test
 - ii. Röntgenfoto van de borst binnen de 3 maanden voorafgaand aan de Week 0 die verdacht zijn voor longtuberculose, en een positieve of 2 opeenvolgende onbepaalde QuantiFERON testen (of, Een positieve T-SPOT TB-test [Japan alleen]) binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of tijdens de Screening Periode.
Opmerking: patiënten met gedocumenteerde eerder behandelde TB met een negatieve QuantiFERON tekst kunnen in de studie worden ingesloten.
17. De deelnemer heeft geen geïdentificeerd aangeboren of verworven immunodeficiëntie (bijv Hypogammaglobulinemie, human immunodeficiëntie virus [HIV] infectie, orgaantransplantatie).
18. De deelnemer heeft geen levende vaccinaties voorafgaand ontvangen binnen 30 dagen screening.
19. De deelnemer heeft klinisch significante infecties (bijvoorbeeld pneumonie, pyelonefritis) binnen de 30 dagen voorafgaand aan de screening, of lopende chronische infectie.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-12-2016
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Vedolizumab SC

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016

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:	21-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
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	EUCTR2015-000481-58-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02611817
CCMO	NL55774.056.16