

EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBEL-DUMMY, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER FASE II-ONDERZOEK MET PARALLELE GROEPEN TER EVALUATIE VAN DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID EN FARMACOKINETIEK VAN UTTR1147A VERGELEKEN MET PLACEBO EN VERGELEKEN MET VEDOLIZUMAB BIJ PATIËNTEN MET MATIGE TOT ERNSTIGE COLITIS ULCEROSA

Gepubliceerd: 24-04-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

In dit onderzoek zullen de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek worden geëvalueerd van UTTR1147A vergeleken met placebo en vergeleken met vedolizumab bij patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa (CU).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmstelselulceratie en -perforatie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46667

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Roche GA39925

Aandoening

- Maagdarmsstelselulceratie en -perforatie

Synoniemen aandoening

COLITIS ULCEROSA

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: pharmaceutical company/industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COLITIS ULCEROSA, UTTR1147A, VEDOLIZUMAB

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Evalueren van de werkzaamheid van UTTR1147A vergeleken met placebo en vergeleken met vedolizumab

Secundaire uitkomstmaten

- * Evalueren van de werkzaamheid van UTTR1147A vergeleken met placebo en vergeleken met vedolizumab
- * Evalueren van de veiligheid van UTTR1147A vergeleken met placebo en vergeleken met vedolizumab
- * Kenschetsing van de farmacokinetiek van UTTR1147A bij patiënten met CU
- * Evalueren van de potentiële relaties tussen blootstelling aan het geneesmiddel en de werkzaamheid en veiligheid van het onderzoeksmiddel
- * Evalueren van de potentiële relaties tussen geselecteerde covariabelen en

blootstelling aan UTTR1147A

2 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBEL-DUMMY, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER ...

7-05-2025

- * Evalueren van de immuunrespons op UTTR1147A
- * Evalueren van de potentiële effecten van ADA's
- * Biomarkers identificeren die voorspellend zijn voor de respons op UTTR1147A (d.w.z. voorspellende biomarkers), die verband houden met progressie naar een ernstigere staat van de ziekte (d.w.z. prognostische biomarkers), die verband houden met vatbaarheid voor het ontwikkelen van bijwerkingen (d.w.z. veiligheidsbiomarkers), die bewijs kunnen leveren voor UTTR1147A-activiteit (d.w.z. farmacodynamische biomarkers) of de kennis van en inzicht in de biologie van de ziekte kunnen vergroten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel is er geen beschikbare therapie welke aanhoudende remissie bereikt in meer dan 10% tot 30% van de patiënten met chronische IBD. UTTR1147A, een IL-22 fusie-eiwit, is een nieuw therapeutisch middel dat wordt ontwikkeld om de genezing van het slijmvlies te bevorderen en langdurige klinische remissie resultaten te bereiken, terwijl mogelijk reductie of eliminatie van de immunosuppressie geassocieerd met huidige therapieën voor UC mogelijk wordt gemaakt.

Het veiligheidsprofiel van UTTR1147A, zoals aangetoond in de Fase I-onderzoeken, ondersteunt nader onderzoek om UTTR1147A te vergelijken met placebo en met vedolizumab in de inductie en behoud van klinische remissie voor patiënten die tekort zijn geschoten tijdens de conventionele behandeling.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek zullen de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek worden geëvalueerd van UTTR1147A vergeleken met placebo en vergeleken met vedolizumab bij patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa (CU).

Onderzoeksopzet

Dit is gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel 'dummy', placebogecontroleerd fase 3 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBEL-DUMMY, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER ...

7-05-2025

II-onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van UTTR1147A vergeleken met placebo en vergeleken met vedolizumab voor de behandeling van matige tot ernstige CU.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Gedurende deel A krijgen patiënten een IV-infusies van UTTR1147A, UTTR1147A-placebo, vedolizumab, of vedolizumab placebo. Alleen tijdens week 0 krijgen ze 2 IV infusies. In week 2, 4, 6 en 8 krijgen ze 1 IV infusie. Deel B Gedurende deel B krijgen patiënten IV-infusies met UTTR1147A en vedolizumab-placebo (armen 1A, 2A, en 3A), UTTR1147A-placebo en vedolizumab-placebo (armen 1B, 2B, 3B en 5) of vedolizumab en UTTR1147A-placebo (arm 4) in week 14 en 22.

Inschatting van belasting en risico

Van de in deze paragraaf beschreven bijwerkingen is bekend dat ze verband houden met UTTR1147A. In klinische onderzoeken naar UTTR1147A zijn deze bijwerkingen echter niet ernstig en volledig reversibel geweest.

Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met UTTR1147A

Vaak voorkomend

(traden op bij meer dan 10% van 44 gezonde vrijwilligers) * Rood worden van de huid

* Droge/schilferige huid

* Droge lippen

* Toename van een door de lever geproduceerde stof die toeneemt in aanwezigheid van ontsteking in het lichaam (C-reactief proteïne), maar zonder tekenen of symptomen die duiden op ontsteking (bijv. koorts, koude rillingen of vermoeidheid)

Minder vaak voorkomend

(traden op bij 1%-10% van 44 gezonde vrijwilligers) * Jeukende huid

* Pijnlijke huid

* Toename van eiwit dat helpt bij de vorming van bloedstolsels maar zonder tekenen of symptomen van bloedstolsels

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met UTTR1147A

De volgende bijwerkingen houden mogelijk verband met UTTR1147A:

* Risico op groei van bestaande tumoren (zoals huidtumoren of andere tumoren die u mogelijk al in uw lichaam hebt), omdat UTTR1147A de groei van bepaalde tumoren kan stimuleren

Tot op heden heeft UTTR1147A de groei van tumoren bij mensen niet doen toenemen. Als u een voorgeschiedenis van kanker hebt of op dit moment kanker hebt, informeer dan uw arts hierover, aangezien u zich dan niet voor het onderzoek kunt inschrijven. Als bij u bepaalde precancereuze afwijkingen zijn aangetroffen bij controle op baarmoederhalskanker (uitstrijkje) of tijdens een eerdere colonoscopie (bijv. 'neoplasie', 'dysplasie' of 'adenocarcinoom in

situ'), kunt u zich niet voor het onderzoek inschrijven. Ook als u een familiegeschiedenis van maag-darmkanker of colonkanker hebt, dient u uw arts hierover te informeren, aangezien u zich hierdoor mogelijk niet kunt inschrijven voor het onderzoek. Verder dient u bij uw huisarts na te gaan of u uw leeftijdsafhankelijke controle op kanker op tijd hebt ondergaan. Tijdens het onderzoek en de follow upperiode is het belangrijk dat u uw arts onmiddellijk vertelt over eventuele gezwellen die ergens op uw lichaam verschijnen of als u veranderingen in uw huid opmerkt.

* Risico op het krijgen van een infusiereactie of een allergische reactie op UTTR1147A

Infusiereacties of allergische reacties kunnen licht (zoals huiduitslag of netelroos) of ernstig (zoals ademhalingsmoeilijkheden) zijn. Een ernstige infusiereactie of ernstige allergische reactie maakt onmiddellijke medische behandeling nodig en kan blijvende invaliditeit of overlijden tot gevolg hebben. Voor uw veiligheid controleert de onderzoeksarts u op deze voorvallen. Als u een reactie ondervindt die met UTTR1147A verband kan houden, kan uw onderzoeksarts de IV-infusie stopzetten en kunt u uit het onderzoek worden teruggetrokken.

* Risico dat uw immuunsysteem speciale antilichamen (in het lichaam aangemaakte eiwitten die reageren op een stof die lichaamsvreemd is) tegen dit geneesmiddel of tegen uw lichaamseigen IL-22 ontwikkelt.

Als dit gebeurt, kunnen deze antilichamen verschillende effecten teweegbrengen, zoals een allergische reactie op UTTR1147A of een verandering in het vermogen van uw lichaam om te reageren op infecties (inclusief infecties in uw spijsverteringsstelsel die al dan niet het gevolg kunnen zijn van uw colitis ulcerosa) die lang kunnen aanhouden.

Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met vedolizumab
Van de in deze paragraaf beschreven bijwerkingen is bekend dat ze verband houden met vedolizumab.

Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met vedolizumab
Vaak voorkomend

(traden bij meer dan 10% van de patiënten in klinische onderzoeken op) *
Verkoudheid

* Hoofdpijn

* Gewrichtspijn

Minder vaak voorkomend

(traden bij 1%-10% van de patiënten in klinische onderzoeken op) * Misselijkheid

* Koorts

* Infecties van de neus en de keel

* Hoge concentratie suiker in het bloed (hyperglykemie)

* Vermoeidheid

* Hoesten

* Zwelling van de luchtwegen (bronchitis) * Griep

* Rugpijn

* Huiduitslag

* Jeukende huid

- * Sinusinfectie
- * Keelpijn
- * Pijn in ledematen

Infusiereacties en allergische reacties

Er kunnen infusiereacties of ernstige allergische reacties optreden terwijl u vedolizumab krijgt toegediend of gedurende verschillende uren na de behandeling. Symptomen omvatten huiduitslag, jeuk, zwelling van lippen, tong, keel of gezicht, kortademigheid of moeite met ademen, piepende ademhaling, duizeligheid, een warm gevoel, of een gevoel alsof uw hart erg snel klopt.

Infecties

Vedolizumab kan uw risico op het krijgen van een infectie verhogen, omdat het uw immuunsysteem beïnvloedt.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame, ernstige herseninfectie die wordt veroorzaakt door een virus. PML kan leiden tot de dood of ernstige invaliditeit en is voor zover bekend niet te behandelen, voorkomen of genezen. PML is in verband gebracht met een geneesmiddel dat vergelijkbaar is met vedolizumab (een andere 'integrine-receptorantagonist'). Hoewel er bij met vedolizumab behandelde patiënten geen gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld, kunnen mensen met een verzwakt immuunsysteem PML krijgen. Symptomen omvatten verwardheid of problemen met nadenken, verlies van het evenwicht, verandering in de manier waarop u loopt of praat, verminderde kracht of zwakte aan één zijde van het lichaam, wazig zien of verlies van gezichtsvermogen.

Effecten op de lever

Vedolizumab kan een effect hebben op uw lever. Symptomen omvatten vermoeidheid, verlies van eetlust, pijn aan de rechterzijde van uw maag, donkere urine of gele verkleuring van de huid en de ogen (geelzucht).

Bijwerkingen in verband met het afbouwen van corticosteroïd-therapie

Als u op dit moment corticosteroïden gebruikt en uw onderzoeksarts uw medicatie afbouwt, kunt u het risico lopen op een opflakking of verergering van uw colitis ulcerosa of kunt u symptomen ondervinden van corticosteroïd-onttrekking (bijv. zwakte, vermoeidheid, verminderde eetlust, gewichtsverlies, misselijkheid, braken, diarree of buikpijn). Als u de eerste afbouwstap niet kunt verdragen, kan de dosis corticosteroïd worden verhoogd.

Risico's van randomisatie

U wordt op basis van toeval (zoals bij het opgooien van een muntstuk) toegewezen aan één van de behandelingsgroepen. De behandeling die u krijgt kan minder effectief blijken te zijn of meer bijwerkingen blijken te hebben dan de andere onderzoeksbehandelingen of andere beschikbare behandelingen voor colitis ulcerosa.

Mogelijke risico's en ongemakken in verband met het afnemen van bloed

Tijdens dit onderzoek worden kleine hoeveelheden bloed uit een ader afgenomen en gebruikt voor tests waardoor uw onderzoeksartsen kunnen zien hoe het met u gaat. Het afnemen van bloed kan pijn veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht en er is een klein risico op een bloeding of een

infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Bij sommige mensen kan het afnemen van bloed tot duizeligheid, verstoorde maagwerking of flauwvallen leiden.

Mogelijke risico's en ongemakken in verband met specifieke medische procedures
COLONOSCOPIE EN FLEXIBELE SIGMOÏDOSCOPIE

Flexibele sigmoïdoscopie wordt standaard gebruikt om de ziekteactiviteit bij patiënten met colitis ulcerosa te beoordelen. Flexibele sigmoïdoscopie wordt bij dit onderzoek gebruikt om uw ziekteactiviteit te beoordelen en om weefselmonsters te nemen om te helpen inzicht te krijgen in de effecten van het onderzoeksgeneesmiddel op uw darmen. Tijdens de screeningsperiode moet u colonoscopie in plaats van flexibele sigmoïdoscopie ondergaan als u in het afgelopen jaar geen passende controle op colonkanker hebt ondergaan. Hoewel dit standaardprocedures zijn, brengen ze (zoals elke medische procedure) enkele risico's met zich mee. U kunt tijdens het onderzoek wat ongemak ondervinden. Tot de zeldzame complicaties behoren bloedingen (treden in minder dan 1%-2% van de gevallen op), complicaties in verband met sedatie, zoals lage bloeddruk of hartritme problemen (treden in minder dan 0,5% van de gevallen op), en darmperforatie (treedt in minder dan 1% van de gevallen op), wat chirurgie nodig kan maken of zelfs fataal kan zijn.

RÖNTGENOPNAME VAN DE BORSTKAS

Een röntgenopname van de borstkas is een röntgenopname van de borstkas, de longen, het hart, de grote slagaders, de ribben en het middenrif. Hierbij staat u voor het röntgenapparaat. Er is geen sprake van ongemak; de filmplaat kan echter koud aanvoelen. De blootstelling aan straling is laag, aangezien röntgenopnames worden gecontroleerd en gereguleerd om de minimale hoeveelheid blootstelling aan straling te verkrijgen die nodig is om een afbeelding te produceren. Het risico in verband met dit niveau van blootstelling aan straling is zeer laag.

ELEKTROCARDIOGRAM

Een elektrocardiogram (ecg) is een test waarbij de elektrische activiteit van het hart wordt geregistreerd. Deze test wordt uitgevoerd door plakkertjes (zogenoeten 'elektrodes' aan uw armen, benen en borstkas te bevestigen. Het kan nodig zijn om wat haar weg te scheren of knippen zodat de plakkers op de huid blijven zitten. Een ecg is pijnloos. Er wordt geen elektriciteit door het lichaam gestuurd. In zeldzame gevallen ontwikkelen sommige mensen huiduitslag of irritatie daar waar de plakkers zijn geplaatst.

Mogelijke risico's en ongemakken in verband met biopsieën

Uw arts zal de bijzonderheden en risico's van de procedure uitleggen, die afhankelijk van hoe het biopt wordt genomen kunnen variëren.

De risico's in verband met afname van een colonbiopsiemonster omvatten bloedingen en infectie. Tot de zeldzame complicaties behoren darmperforatie, wat spoedeisende chirurgie nodig kan maken.

Als u een huidreactie ondervindt, kan er een huidbiopt worden genomen. Tot de risico's in verband met huidbiopsieën behoren pijn, roodheid, zwelling, overmatig bloeden, een bloeduitstorting of vochtafvoer op de prikplaats, abnormale wondgenezing, koorts, infectie en een allergische reactie op de medicatie die is gebruikt om de huid boven de biopsieplaats gevoelloos te maken.

Mogelijke risico's in verband met verlies van privacy

Hoewel uw genetische informatie (bijv. informatie over erfelijke mutaties) geen persoonlijke informatie zal bevatten waaruit uw identiteit kan worden opgemaakt, bestaat er een zeer klein risico dat deze kan worden gekoppeld aan een externe openbare database en kan worden gebruikt om u en uw bloedverwanten te helpen identificeren. Omdat sommige genetische verschillen kunnen helpen om toekomstige gezondheidsproblemen bij u of uw bloedverwanten te voorspellen, kan deze informatie interessant zijn voor zorgverleners, levensverzekeringsmaatschappijen en andere partijen. Het is mogelijk dat uw genetische informatie zodanig wordt gebruikt dat dit bij u of uw familie leed veroorzaakt, bijvoorbeeld door te onthullen dat u of een bloedverwant een genetische ziekte heeft. Uw privacy is zeer belangrijk, en Roche gebruikt een groot aantal waarborgen om uw privacy te beschermen. Er is echter geen garantie dat uw identiteit nooit bekend zal worden. Zie paragraaf 9 'Gebruik en opslag van uw gegevens en lichaamsmateriaal' voor informatie over wetgeving die bescherming biedt tegen bepaalde genetische discriminatie.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

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)

- leeftijd 18-80 jaar
- diagnose of colitis ulcerosa (UC)
- Matige tot ernstige CU, gedefinieerd door de Mayo Clinic Score
- Ontoereikende respons, verlies van respons of intolerantie voor eerdere immunosuppressieve therapie en/of corticosteroïdenbehandeling
- Gebruik van hoog doelmatige anticonceptie als gedefinieerd door het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van psoriasis or arthritis psoriatica; elke andere aandoening met huidontstekingen waarvoor orale corticosteroïden, immunosuppressieve of biologische therapie nodig was in het voorgaande jaar en primaire scleroserende cholangitis
- Geschiedenis van kanker zoals gedefinieerd in het protocol
- Significante ongecontroleerde comorbiditeit, zoals hart-, long-, nier-, hepatische, endocriene of maag-darmaandoeningen (exclusief UC)
- Voorafgaande uitgebreide resectie van de dikke darm, subtotale of totale colectomie, of proctocolectomie, of geplande operatie voor UC
- Diagnose van onbepaalde colitis of granulomateuze (Crohn's) colitis en toxisch megacolon binnen 12 maanden voorafgaand aan screening
- Vermoeden van ischemische colitis, stralings-colitis of microscopische colitis
- Huidige fistel of geschiedenis van fistels, huidig percolonisch abces en Stricture (stenose) van de dikke darm
- Geschiedenis of huidig bewijs van niet-resecteerbare darmslijmdysplasie en hoogwaardige colon mucosale dysplasie
- Voorafgaande behandeling met vedolizumab, etrolizumab, natalizumab, efalizumab, of andere anti-integrinemiddelen en rituximab
- Gebruik van verboden therapieën zoals gedefinieerd door het protocol voorafgaand aan randomisatie
- Bewijs of behandeling van infecties of voorgeschiedenis van infecties zoals gedefinieerd door het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Entyvio
Generieke naam:	Vedolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	UTTR1147A
Generieke naam:	Human Interleukin IL-22 fusion protein

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2017-002350-36-NL
CCMO	NL64245.028.18