

EEN DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE, MULTICENTER FASE III-STUDIE VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN ETROLIZUMAB BIJ INDUCTIE EN ALS ONDERHOUDSBEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET MATIGE TOT ERNSTIGE ACTIEVE COLITIS ULCEROSA DIE EERDER ZIJN BLOOTGESTELD AAN TNF-REMMERS.

Gepubliceerd: 23-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De primaire doelstellingen voor werkzaamheid zijn in deze studie als volgt:* Het evalueren van de werkzaamheid van etrolizumab (105 mg subcutaan [SC] elke 4 weken [Q4W]) vergeleken met placebo voor de inductie van remissie bij patiënten met colitis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselulceratie en -perforatie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47040

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ETRO UC5 (GA28950)

Aandoening

- Maagdarmselulceratie en -perforatie

Synoniemen aandoening

Chronische darmontsteking, Colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa, etrolizumab, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Co-primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid

* Remissie in week 14, zoals bepaald aan de hand van de Mayo Clinic-score (MCS)

* Remissie in week 66 bij patiënten met een klinische respons in W14 zoals
bepaald aan de hand van de MCS

Secundaire uitkomstmaten

Percentage deelnemers in/met:

1. Klinische remissie in W14 en W66 zoals bepaald aan de hand van de MCS
2. Klinische respons in W14 zoals bepaald aan de hand van de MCS
3. Verbetering in het endoscopische uiterlijk van de slijmvlieslaag in W14 en W66 zoals bepaald aan de hand van de Mayo Endoscopic Subscore
4. Endoscopische en histologische remissie in W14 en W66
5. Verandering ten opzichte van de baseline in rectale bloeding en frequentie van ontlasting subscore in W6 zoals bepaald aan de hand van de respectievelijke Mayo rectale bloeding en ontlastingsfrequentie Subscores

6. Verandering ten opzichte van de baseline in tekenen en symptomen van stoelgang bij CU in W14 en W66, beoordeeld met behulp van door patiënten gemelde resultaten van tekenen en symptomen bij colitis ulcerosa (Ulcerative Colitis Patient-Reported Outcome Signs and Symptoms, UC-PRO/SS)
7. Verandering ten opzichte van de baseline in door patiënten gemelde gezondheidsgelateerde KvL (Kwaliteit van Leven) in W14 en W66, zoals beoordeeld aan de hand van de vragenlijst over inflammatoire darmziekte (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)
8. Klinische remissie in W66 bij patiënten in klinische remissie in W14 zoals bepaald aan de hand van de MCS
9. Remissie in W66 bij patiënten in remissie in W14 zoals bepaald aan de hand van de MCS
10. Corticosteroïd-vrije klinische remissie en remissie in W66 bij patiënten die bij de baseline corticosteroïden kregen zoals bepaald aan de hand van de MCS
11. Etrolizumab Serum Concentratie
12. Bijwerkingen
13. Anti-therapeutische antistoffen tegen Etrolizumab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel er therapeutische mogelijkheden zijn waaronder anti-TNF-agentia, zal een significant aantal patiënten met UC geen duurzaam klinisch profijt hebben van deze behandelingsopties. Bovendien waren er bij de met anti-TNFs geassocieerde bijwerkingen verhoogde percentages van ernstige bacteriële infectie, waaronder TB en (zeldzamer) lymfoom en demyelinatie. Geen momenteel beschikbare behandeling bereikt duurzame remissie bij meer dan 10% tot 30% van de patiënten

met IBD die chronisch ziek zijn. Zoals hierboven opgemerkt, onderscheidt etrolizumab zich van andere anti-integrinen op basis van selectiviteit van de darmen gecombineerd met een mogelijk dubbel werkingsmechanisme.

Een wereldwijd fase II multicenter onderzoek (onderzoek ABS4986g; EUCALYPTUS) bestemd voor het bepalen van de blootstelling-reactierelatie en voor het verder karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van etrolizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige UC is voltooid.

In EUCALYPTUS toonde etrolizumab klinisch belangrijke werkzaamheid voor beide doseringen vergeleken met placebo voor het primaire eindpunt. Het huidige onderzoek is gepowerd voor de detectie van een verschil van 10% in inductie van remissiepercentages tussen etrolizumab en met placebo behandelde patiënten. Gegeven het feit dat bij patiënten bij wie de behandeling met TNF-remmer is mislukt nog maar beperkte behandelingsopties beschikbaar zijn, vertegenwoordigt de TNF-IR-patiëntenpopulatie een populatie met een on vervulde medische behoefte. Daarom rechtvaardigen de mogelijke voordelen van etrolizumab in deze populatie nader onderzoek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen voor werkzaamheid zijn in deze studie als volgt:

- * Het evalueren van de werkzaamheid van etrolizumab (105 mg subcutaan [SC] elke 4 weken [Q4W]) vergeleken met placebo voor de inductie van remissie bij patiënten met colitis ulcerosa (CU) zoals bepaald aan de hand van de Mayo Clinic-score (MCS) in week 14
- * Het evalueren van de werkzaamheid van etrolizumab (105 mg SC Q4W) vergeleken met placebo als onderhoudsbehandeling van remissie in week 66 voor gerandomiseerde patiënten die in week 14 in remissie zijn zoals bepaald aan de hand van de MCS

De secundaire doelstellingen voor werkzaamheid zijn in deze studie de volgende:

- * Klinische remissie in W14 en W66
- * Klinische respons in W14
- * Verbetering in het endoscopische uiterlijk van de slijmvlieslaag in W14 en W66
- * Endoscopische en histologische remissie in W14 en W66
- * Verandering ten opzichte van de baseline in rectale bloeding en frequentie van ontlasting subscore in W6
- * Verandering ten opzichte van de baseline in tekenen en symptomen van stoelgang bij CU in W14 en W66, beoordeeld met behulp van door patiënten gemelde resultaten van tekenen en symptomen bij colitis ulcerosa (Ulcerative Colitis Patient-Reported Outcome Signs and Symptoms, UC-PRO/SS)
- * Verandering ten opzichte van de baseline in door patiënten gemelde gezondheidsgerelateerde KvL (Kwaliteit van Leven) in W14 en W66, zoals beoordeeld aan de hand van de vragenlijst over inflammatoire darmziekte (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)

- * Klinische remissie in W66 bij patiënten in klinische remissie in W14
- * Remissie in W66 bij patiënten in remissie in W14
- * Corticosteroïd-vrije klinische remissie en remissie in W66 bij patiënten die bij de baseline corticosteroïden kregen
- * Etrolizumab Serum Concentratie
- * Percentage deelnemers met bijwerkingen
- * Percentage deelnemers met anti-therapeutische antistoffen tegen etrolizumab

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase III-studie voor de evaluatie van de veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid van etrolizumab bij inductie en voor onderhoud van remissie vergeleken met placebo voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve CU.

De studie wordt verdeeld in:

- * Screeningfase van maximaal 28 dagen waarin de geschiktheid van de patiënt wordt bepaald
- * Inductiefase van 14 weken (Cohort 1: open-label behandeling met etrolizumab; cohort 2: gerandomiseerd naar etrolizumab of placebo)
- * Randomisatie van etrolizumab-responders voorafgaand aan een dubbelblinde onderhoudsfase van 52 weken of voortgezette geblindeerde behandeling met placebo Q4W gedurende 52 weken voor responders op placebo-inductie
- * Follow-up fase voor de veiligheid van 12 weken

De totale duur van de behandelingsperiode is 66 weken. Patiënten die geen klinische respons bereiken in week 14, patiënten die tijdens de onderhoudsfase een klinisch recidief hebben, patiënten die een bepaalde noodbehandeling krijgen en patiënten die 66 weken van de studie voltooien, kunnen de gelegenheid krijgen om zich voor het OLE (deel 1) van de OLE-SM-studie te registreren, waar ze open-label behandeling met etrolizumab krijgen. Degenen die zich niet voor deel 1 van de OLE-SM-studie registreren, gaan door met de 12 weken follow-up voor veiligheid in deze studie en worden dan gevraagd om zich voor deel 2 (SM) van de OLE-SM-studie te registreren voor 92 weken controle op PML.

De totale duur van de studie is naar verwachting vanaf de screening van de eerste patiënt tot ofwel de laatste patiënt in het laatste follow-up bezoek in dit protocol of de laatste patiënt die voor de OLE-SM-studie wordt ingeschreven, naargelang wat het laatst voorvalt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Testproduct Met etrolizumab voorgevulde injectiespuit (PFS): bevat SC-formulering, 105 mg gegeven als 0,7 ml van een 150 mg/ml oplossing wordt per SC-injectie Q4W toegediend. Comparator Placebo PFS: met etrolizumab SC overeenstemmende placebo gegeven als 0,7

ml oplossing wordt per SC-injectie Q4W toegediend. De eerste 2 doseringen van het onderzoeksgeneesmiddel worden door een medische zorgverlener via een voorgevulde injectiespuit (prefilled syringe, PFS) toegediend in de kliniek. De volgende twee doseringen worden door de patiënt zelf of door zijn of haar verzorger in de kliniek toegediend; als de verzorger dit wenselijk acht, worden met ingang van week 16 de resterende dosering van het onderzoeksmiddel door de patiënt zelf of door zijn of haar verzorger thuis Q4W toegediend. Het toedienen van het onderzoeksmiddel thuis door de patiënten of hun verzorgers vindt plaats na hun studiebeoordelingen in de kliniek. Indien noodzakelijk kunnen patiënten of hun verzorgers ervoor kiezen om door te gaan met het toedienen van het onderzoeksmiddel in de kliniek. De details van het toedienen van het onderzoeksmiddel staan vermeld in het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende deelname aan dit onderzoek loopt de proefpersoon risico op de hieronder beschreven bijwerkingen. De proefpersoon moet deze met de onderzoeksarts bespreken. Er kunnen ook andere bijwerkingen zijn die niet kunnen worden voorspeld.

- Omdat etrolizumab bestemd is voor het blokkeren van de beweging van de witte bloedcellen die zijn betrokken bij ontsteking van de bekleding van de darmen, bestaat de kans dat het waarschijnlijker is dat de proefpersoon een infectie krijgt na het gebruik van etrolizumab.
- Het gebruik van sommige geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken is geassocieerd met PML, een zeldzame maar ernstige virale infectie van de hersenen. Het huidige inzicht is dat etrolizumab geen invloed heeft op het binnenkomen van immuuncellen in de hersenen en tot nu toe zijn er geen gevallen van PML waargenomen bij proefpersonen behandeld met etrolizumab. Niettemin zullen alle proefpersonen in dit onderzoek nauwgezet worden gemonitord op mogelijke ontwikkeling van PML.
- Er bestaat een kans dat de vaccinatie niet correct werkt indien gegeven met etrolizumab.
- Het risico op het ontwikkelen van kanker bij gebruik van etrolizumab is momenteel onbekend.
- Er bestaat een zeer kleine kans dat de proefpersoon een allergische reactie ervaart op etrolizumab.
- De risico's van onderzoeksprocedures (afbouwen van huidige steroïdebehandeling, het nemen van bipten, bloedafname, colonoscopie, sigmoïdoscopie, röntgenopnamen, MRI, ecg, lumbaalpunctie).
- Voortplantingsrisico's of risico's voor het ongeboren kind zijn onbekend.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124 Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124 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)

- * Behandeling binnen vijf jaar voorafgaand aan screening met één of twee inductie regimen die TNF remmers bevatten (inclusief biologisch gelijke TNF remmers)
- * In staat en bereid om schriftelijke toestemming te geven voor 18 tot en met 80 jaar oud
- * Diagnose van UC die ten minste 3 maanden voorafgaand aan dag 1 is vastgesteld
- * Matig tot ernstig actieve CU, vastgesteld aan de hand van een Mayo Clinic Score assessment (MCS).
- * Uitwas van behandeling met TNF-remmer minstens 8 weken voorafgaand aan Dag 1.
- * Eventuele lopende behandeling van CU, waaronder orale 5-aminosalicyclische (5-ASA) preparaten, orale corticosteroïdenbehandeling, budesonide therapie, probiotica, AZA, 6-MP of MTX, mits op een stabiele dosis.
- * Akkoord om zich aan onthouding te houden of om twee zeer doeltreffende

7 - EEN DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE, MULTICENTER FASE III-STUDIE VAN DE WERK ...

7-05-2025

anticonceptiemethoden te gebruiken zoals beschreven in protocol.

* Hebben in het afgelopen jaar een colonoscopie ondergaan of bereid zijn om bij de screening een colonoscopie in plaats van flexibele sigmoidoscopie te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Geschiedenis of huidige diagnose van aandoeningen die het spijsverteringskanaal betreffen, zoals ileostoma, colostoma, niet-classificeerbare colitis, toxisch megacolon, ziekte van Crohn, fistel of abdominaal abces, dysplasie van het darmslijmvlies, vernauwing (stenose) van de darm of voorgeschiedenis of tekenen van adenomateuze poliepen in de endeldarm die niet zijn verwijderd
- * Eerdere uitgebreide darmresectie, subtotale of totale colectomie of geplande chirurgie voor CU
- * Eerdere of huidige ileostoma of colostoma
- * Eerdere behandeling met etrolizumab of andere anti-integrinen (waaronder natalizumab, vedolizumab en efalizumab) zoals beschreven in het protocol
- * Elke eerdere behandeling met anti-adhesie moleculen (Bijv. anti-MAdCAM-1)
- * Elke behandeling met tofacitinib tijdens screening
- * Congenitale of verworven immunodeficiëntie, chronische hepatitis B or C infectie, Humaan Immunodeficiëntievirus (HIV) positief, of verleden van actieve of latente tuberculose
- * Bewijs van of behandeling voor Clostridium difficile binnen 60 dagen voorafgaand aan Dag 1 or andere darm pathogenen binnen 30 dagen voorafgaand aan Dag 1.
- * Verleden van terugkerende opportunistische infecties, ernstig verspreide viral infecties en orgaantransplantatie.
- * Elke infectie waarbij behandeling met intraveneuze (IV) antibiotica nodig is binnen 8 weken voor screening, of orale antibiotica binnen 4 weken voor screening.
- * Gevaccineerd met een levend verzwakt vaccine binnen 4 weken voorafgaand aan Dag 1.

Onderzoeksopzet

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: 27-01-2015
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: etrolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-06-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2018
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	EUCTR2013-004278-88-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02100696
CCMO	NL48052.018.14