

# FASE III, GERANDOMISEERD, MULTICENTER DUBBELBLIND, DUBBEL DUMMY ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN ETROLIZUMAB IN VERGELIJKING MET INFLIXIMAB BIJ TNF-REMMER-NAÏEVE PATIËNTEN MET MATIG TOT ERNSTIG ACTIEVE COLITIS ULCEROSA

Gepubliceerd: 04-08-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

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

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                    |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                    |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselontstekingsaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47727

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GARDENIA

### Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

### Synoniemen aandoening

1 - FASE III, GERANDOMISEERD, MULTICENTER DUBBELBLIND, DUBBEL DUMMY ONDERZOEK TER BE ...  
12-05-2025

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

Primaire resultaatmeting voor werkzaamheid

\* Duurzame klinische remissie (klinische remissie in week 10, 30 en 54)

### Secundaire uitkomstmaten

- 1) Clinical remission at W10
- 2) Clinical remission at W54
- 3) Clinical remission achieved at both W10 and W54
- 4) Clinical remission achieved at W54 among patients with a clinical response at W10
- 5) Improvement in endoscopic appearance of the mucosa at W10
- 6) Improvement in endoscopic appearance of the mucosa at W54
- 7) Improvement in endoscopic appearance of the mucosa achieved at both W10 and W54
- 8) Endoscopic remission at W54
- 9) Clinical response at W10
- 10) Clinical response achieved at both W10 and W54

- 11) Corticosteroid-free clinical remission at W54 in patients who were receiving corticosteroids at baseline
- 12) Change from baseline in patient-reported health-related QOL at W 10, 30, and 54, as assessed by the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
- 13) Incidence and severity of adverse events
- 14) Incidence of serious adverse events
- 15) Incidence and severity of infection-related adverse events
- 16) Incidence of serious infection-related adverse events
- 17) Incidence and severity of injection-site reactions
- 18) Incidence of adverse events leading to study drug discontinuation
- 19) Incidence of laboratory abnormalities
- 20) Incidence of malignancies
- 21) Incidence of Anti-Therapeutic Antibodies (ATAs) to etrolizumab, or if necessary, infliximab
- 22) Incidence and severity of hypersensitivity reaction events
- 23) Serum concentration 2 weeks after the first dose and at steady state during the dosing period from W12 to W54
- 24) Serum concentration at timepoints W10, 30 and 54

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

UC wordt gekenmerkt door mucosale ulceratie, rectaal bloeden, diarree en buikpijn en kan worden gecompliceerd door ernstige bloederige diarree en toxisch megacolon, waarbij zware en soms spoedoperatie nodig is.

De totale incidentie van UC varieert van 6,3-24,3 gevallen per 100.000 personen per jaar, en de prevalentie varieert van 4,9-505,0 gevallen per 100.000 personen, met de hoogste schattingen in de Europese en Noord-Amerikaanse bevolking.

De doelstellingen van de behandeling zijn; het induceren en behouden van remissie, vermindering in gebruik van corticosteroïden (zoals gemeten door steroïdvrije remissie), induceren van mucosale genezing, vermindering van ziekenhuisopname en operatie, het verbeteren van kwaliteit van leven (KvL), en arbeidsongeschiktheid te voorkomen.

De huidige behandelingen worden geassocieerd met significante bijwerkingen, resulterend in lage percentages aanhoudende remissie, of zijn zeer invasief. Gerichtte therapie met een verbeterd veiligheidsprofiel en het vermogen om remissie te ondersteunen en complicaties op lange termijn te voorkomen zou een waardevolle therapeutische optie voor deze patiënten zijn. Derhalve, rechtvaardigen de potentiële voordelen van etrolizumab in deze populatie verder onderzoek.

Dit onderzoek evalueert the effectiviteit van etrolizumab vergeleken met infliximab voor aanhoudende remissie bij patiënten met colitis ulcerosa.

Meer informatie is te vinden in het protocol.

## **Doel van het onderzoek**

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

- \* Het evalueren van de werkzaamheid van etrolizumab (105 mg subcutaan [SC] elke 4 weken [Q4W]) vergeleken met infliximab voor duurzame remissie bij patiënten met colitis ulcerosa (CU) zoals bepaald aan de hand van de Mayo Clinic-score (MCS)

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

- \* Het evalueren van remissie in W10, W54
- \* Het evalueren van remissie in beide W10 en W54
- \* Het evalueren van klinische remissie bereikt in W54 bij patiënten met een klinische respons in W10
- \* Het evalueren van de verbetering in het endoscopische uiterlijk van de slijmvlieslaag in W10, W54
- \* Het evalueren van de verbetering in het endoscopische uiterlijk van de slijmvlieslaag bereikt in W10 en W54
- \* Het evalueren van endoscopische remissie in W54
- \* Het evalueren van klinische respons in W10
- \* Het evalueren van klinische response in W10 en W54
- \* Het evalueren van corticosteroïd-vrije remissie in W54 (geen corticosteroïden voor ten minste 24 weken vóór W54) bij patiënten die bij de basislijn corticosteroïden kregen

- \* Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de basislijn in door patiënten gemelde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL) in W10, 30 and 54.
- \* De algehele veiligheid en verdraagbaarheid van etrolizumab gedurende een periode van 54 weken
- \* Incidentie van anti-therapeutische antilichamen (ATA's) voor etrolizumab of, indien nodig, infliximab
- \* Etrolizumab-serum concentratie op het moment van de primaire eindpunt evaluatie en op een tijdstip vóór W12

## Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy, fase 3-studie met parallelle groepen voor het evalueren van de veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid van etrolizumab (105 mg SC Q4W) vergeleken met infliximab (5 mg/kg intraveneus [IV] week 0, 2 en 6 en vervolgens elke 8 weken) voor de behandeling van matige tot ernstige CU.

De studie wordt verdeeld in:

- \* Screeningperiode van maximaal 28 dagen
- \* Dubbelblinde behandelingsperiode van 54 weken, die bestaat uit een inductiefase (tot week 10) en een onderhoudsfase (week 10 tot week 54)
- \* Follow-up periode voor de veiligheid van 12 weken.

In totaal worden ongeveer 720 patiënten in ongeveer 200 centra gerekruteerd.

Patiënten die de onderhoudsfase in week 54 voltooien en patiënten bij wie de ziekte erger wordt tussen week 10 en 54, of die welomschreven noodmedicatie(s) krijgen, mogen bij het OLE (deel 1) van de open label uitbreidingsstudie en veiligheidscontrole (Open-Label Extension\*Safety Monitoring, OLE-SM; Studie GA28951) inschrijven, na een korte uitwasfase, waar ze open label etrolizumab krijgen, als ze in aanmerking komen. Als ze niet bij het OLE-SM inschrijven, beginnen ze met de opvolgingsperiode van 12 weken voor veiligheid van deze studie.

Het einde van de studie wordt gedefinieerd als het laatste follow-up bezoek van de laatste patiënt in dit protocol of de laatste patiënt in dit protocol die wordt ingeschreven in de OLE-SM-studie (GA28951), naargelang wat het laatst voorvalt.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Na de screening worden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om 105 mg etrolizumab of 5 mg/kg infliximab te ontvangen. De studieopzet is dubbelblind, dubbeldummy, zodat alle patiënten twee studiebehandelingen krijgen, ofwel actief etrolizumab + infliximab-dummy of actief infliximab + etrolizumab-dummy. De dummy voor

etrolizumab is een overeenkomstig SC placebo, terwijl de dummy voor infliximab een IV fysiologisch infuus is. Patiënten krijgen ofwel 105 mg etrolizumab of een etrolizumab dummy via een SC-toediening Q4W tot week 52. Infliximab wordt toegediend via een IV-infusie in week 0, 2 en 6 en vervolgens elke 8 weken tot week 46. Daarom vindt het toedienen van het SC-studiegeneesmiddel en het IV-studiegeneesmiddel op verschillende tijdstippen gedurende de studie plaats. De eerste 2 doseringen van etrolizumab/etrolizumab-dummy worden door een medische zorgverlener in de kliniek toegediend. De volgende twee doseringen worden zelf door de patiënt toegediend via een voorgevulde injectiespuit of door zijn of haar verzorger in de kliniek en gecontroleerd door de zorgverlener, indien dit door de zorgverlener wenselijk wordt geacht. Indien dit door de zorgverlener wenselijk wordt geacht, worden de resterende doseringen van het etrolizumab/etrolizumab-dummy studiegeneesmiddel, met ingang van week 16, door de patiënt thuis zelf of door zijn of haar verzorger Q4W toegediend (maatregelen die moeten worden genomen bij een overgevoeligheidsreactie staan in het protocol). In gevallen waarbij de patiënt naar de kliniek moet komen op dezelfde dag als het toedienen van een etrolizumab/etrolizumab-dummy, vindt het toedienen van het studiegeneesmiddel thuis plaats door de patiënt of hun verzorger na de studiebeoordelingen in de kliniek. Indien noodzakelijk kunnen patiënten of hun verzorgers ervoor kiezen om door te gaan met het toedienen van het studiegeneesmiddel in de kliniek. Bovendien krijgen patiënten ofwel infliximab (5 mg/kg IV in week 0, 2 en 6, vervolgens elke 8 weken) of infliximab-dummy (fysiologische zout)-IV op dezelfde tijdstippen, in de kliniek toegediend tot week 46.

## **Inschatting van belasting en risico**

Dit onderzoek evalueert the effectiviteit van etrolizumab vergeleken met infliximab voor aanhoudende remissie bij patiënten met colitis ulcerosa. Het voordeel van dit ontwerp is dat er geen patiënt zal worden blootgesteld aan het risico om geen behandeling te krijgen.

Er kunnen bijwerkingen, risico's, ongemakken, verbonden zijn aan etrolizumab, de studie procedures of voortplantings risico's zijn voor de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek. Deze kunnen variëren van persoon tot persoon en kan mild tot zeer ernstig zijn. Iedereen die deelneemt aan het onderzoek zal zorgvuldig worden bekeken voor enige bijwerking.

Patiënten worden gevraagd om de kliniek te bezoeken, zoals aangegeven in het protocol en (onder andere) de volgende procedures te doen:

- Zwangerschapstests (indien van toepassing)
- Fysieke onderzoeken
- PML neuro onderzoeken
- ECG's
- TBC screening
- Röntgen foto van de borst
- HBV test
- Invullen van e-dagboek
- Bloedafnames
- Onderzoek van het maagdarmkanaal

- Toediening studiemedicatie
- Vragenlijsten
- HIV test
- JCV test
- CMV test
- Ontlastings monsters
- Colon biopsie
- PML test

Voor meer informatie over de risico's, bijwerkingen en studieprocedures verwijzen wij u naar het informatie en toestemmingsformulier.

## 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)

7 - FASE III, GERANDOMISEERD, MULTICENTER DUBBELBLIND, DUBBEL DUMMY ONDERZOEK TER BE ...  
12-05-2025

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

- 18 tot en met 80 jaar oud
  - Diagnose van UC is vastgesteld ten minste 3 maanden voorafgaand aan Dag 1 door klinisch en endoscopisch bewijs
  - Matig tot ernstig actieve CU, vastgesteld aan de hand van een MCS
  - Bewijs dat UC zich minimaal 20 cm van de anale berm bevindt, zoals bepaald door baseline-endoscopie
  - Niet eerder behandeld met een anti-TNF-therapie
  - Patiënten moeten onvoldoende hebben gereageerd op, of intolerant zijn voor eerder corticosteroïd en/of immunosuppressivum.
  - Eventuele lopende behandeling van CU moet op een stabiele dosis zijn gedurende de screeningsperiode: orale 5-ASA-preparaten, orale corticosteroïdenbehandeling, budesonide MMX, probiotica, AZA, 6-MP of MTX.
  - Gebruik van zeer doeltreffende anticonceptiemethoden zoals gedefinieerd in het protocol.
  - Het afgelopen jaar een colonoscopie ontvangen of bereid zijn om een colonoscopie te ondergaan in plaats van een flexibele sigmoidoscopie bij screening
- Een complete lijst met inclusie criteria staat in het protocol

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Voorafgaande uitgebreide colonresectie, subtotale colectomie of geplande operatie voor UC
- Een voorgeschiedenis en/of huidige condities of ziekten die het spijsverteringsstelsel aantasten, zoals niet-classificeerbare colitis, de ziekte van Crohn, fistel of abdominaal abces, dysplasie van het darmslijmvlies, obstructie in de darm, toxisch megacolon of adenomateuze poliepen in de darm die niet zijn verwijderd
- Eerdere niet toegestane inflammatoire darmziekte behandelingen (inclusief etrolizumab, natalizumab, vedolizumab, and efalizumab) zoals beschreven in het protocol
- Chronische hepatitis B of C infectie, HIV of tuberculose (actief of latent)
- Elke eerdere behandeling met anti-adhesiemoleculen (bijvoorbeeld anti-MAdCAM-1)
- Elke eerdere behandeling met rituximab
- Elke behandeling met tofacitinib tijdens screening
- Geschiedenis van matige of ernstige allergische of anafylactische / anafylactoïde reacties op chimere, menselijke of gehumaniseerde antilichamen, fusie-eiwitten of muizeneiwitten of overgevoeligheid voor etrolizumab of voor één van de hulpstoffen.
- Neurologische aandoeningen of ziekten die de monitoring van PML kunnen verstoren
- Geschiedenis van demyeliniserende ziekte
- Clinisch significante afwijkingen bij screening neurologisch onderzoek (PML Objective / Subjective Checklists)
- Geschiedenis van kanker, inclusief hematologische maligniteit, solide tumoren en carcinoma

in situ, binnen 5 jaar vóór screening, zoals gedefinieerd door het protocol

- Congenitale of verworven immuun deficiëntie, chronische hepatitis B- of C-infectie, HIV-positief of geschiedenis van tuberculose (actief of latent)

- Uitzichtigheid of behandeling van Clostridium difficile (zoals vastgesteld door C. difficile toxine-test) binnen 60 dagen voorafgaand aan dag 1 of andere darmpathogenen binnen 30 dagen voorafgaand aan dag 1.

- Het optreden van of behandeling van klinisch significante cytomegalovirus (CMV) -colitis binnen 60 dagen voorafgaand aan dag 1

- .- Geschiedenis van recidiverende opportunistische infecties en / of geschiedenis van ernstige verspreide virale infecties of orgaantransplantatie

- Elke serieuze opportunistische infectie in de afgelopen zes maanden

- Elke belangrijke episode van infectie waarvoor behandeling met intraveneuze antibiotica vereist is binnen 8 weken voorafgaand aan screening of orale antibiotica binnen 4 weken voorafgaand aan screening

- Ontvang een levend verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan Dag 1

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 20-07-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 14                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|        |              |
|--------|--------------|
| Soort: | Geneesmiddel |
|--------|--------------|

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Merknaam:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | etrolizumab                                            |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Remicade                                               |
| Generieke naam: | Infliximab                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-08-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-01-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 27-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-12-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-02-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-03-2017         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-03-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-05-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-06-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 30-01-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-02-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-04-2018         |
| 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:              | 14-08-2018         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-09-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-09-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-02-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-06-2019         |
| 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            | EUCTR2013-004282-14-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02136069            |
| CCMO               | NL48051.018.14         |