

Een fase 2b-, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van oraal toegediende etrasimod als inductietherapie bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 23-01-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Belangrijkste doelstelling:* Het evalueren van de dosis-responsrelatie van 2 doses etrasimod versus placebo als inductietherapie bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (CD).* Het selecteren van een dosis oraal toe te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49630

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cultivate (APD334-202)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arena Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Etrasimod, Placebo, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat een endoscopische respons bereikt in week 14

Secundaire uitkomstmaten

* Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat klinische remissie APSF bereikt in week 14

* Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat CDAI < 150 bereikt tot week 14

* Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat klinische respons CDAI bereikt bij elk bezoek tot week 14

* Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat klinische respons APSF bereikt bij elk bezoek tot week 14

* Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat klinische respons CDAI-70 bereikt bij elk bezoek tot week 14

* Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat klinische respons APSF-30 bereikt bij elk bezoek tot week 14

- * Verandering ten opzichte van baseline in CDAI-score bij elk bezoek tot week 14
 - * Verandering ten opzichte van baseline in SES-CD in week 14
 - * Het deel van de onderzoeksdeelnemers met klinische respons volgens PRO2 in week 14
 - * Het deel van de onderzoeksdeelnemers met endoscopische klinische respons en klinische remissie volgens PRO2 in week 14
 - * Verandering en procentuele verandering ten opzichte van baseline in absoluut aantal lymfocyten bij elk bezoek tot week 14
 - * Verandering en procentuele verandering ten opzichte van baseline in FCP-concentratie in week 2, 4, 6, 10 en 14
 - * Verandering en procentuele verandering ten opzichte van baseline in CRP-concentratie in week 2, 4, 6, 10 en 14
 - * Het deel van de onderzoeksdeelnemers dat een endoscopische respons bereikt in week 14
- Verlengingsperiode:
- eindpunten voor de inductieperiode worden beoordeeld bij de geplande bezoeken tot week 66.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CD is een chronische, recidiverende en remitterende, immuungemedieerde ontstekingsaandoening die het hele maagdarmkanaal kan aantasten en gepaard gaat met een verhoogd risico op darmkanker. De omliggende weefselschade die met CD wordt waargenomen, kan leiden tot darminfecties en abcessen, darmperforatie, vernauwingen en fistelvorming.

De behandeling van patiënten met CD is over het algemeen gericht op symptomatische zorg en mucosale genezing met als algemeen doel het

teweegbrengen en in stand houden van klinische remissie, het verbeteren van de kwaliteit van leven en het voorkomen van ernstigere ziekteverschijnselen en complicaties die ziekenhuisopname en chirurgische interventie vereisen. De behandeling van CD omvat verschillende hoofdcategorieën geneesmiddelen: corticosteroïden, immuunonderdrukkende middelen (zoals thiopurines [azathioprine en mercaptopurine] en methotrexaat), biologische geneesmiddelen (anti-tumornecrosefactor alfa [TNF*] [infliximab, adalimumab en certolizumab pegol], interleukine 12- en 23-antagonisten [ustekinumab], integrine-receptorantagonisten [vedolizumab]) en antibiotica. JAK-remmers (januskinase-remmers) worden onderzocht voor gebruik bij CD (tofacitinib en filgotinib). Hoewel het steeds vaker wordt gebruikt bij de behandeling van inflammatoire darmziekten (IBD, inflammatory bowel disease), toont het ontstekingsremmende middel 5-aminosalicylzuur (5-ASA) een lage preoperatieve werkzaamheid aan en een lage werkzaamheid bij het voorkomen van het opnieuw optreden van CD in de postoperatieve setting.

CD wordt noch medisch noch chirurgisch als 'te genezen' beschouwd, met klinische, endoscopische en chirurgische recidieven bij respectievelijk 50%, 80% en 30% van de patiënten. De chirurgische belasting op CD blijft hoog. Er blijft een grote klinische behoefte bestaan aan nieuwe effectieve en veilige behandelingen voor CD, aangezien de huidige therapieën vaak slechts tijdelijke of beperkte symptomatische verlichting bieden. De complexe en heterogene aard van de ziekte onderstreept de noodzaak van een breed scala aan therapieën voor CD.

Gezien het feit dat ontregeling van het immuunsysteem een pathofysiologisch kenmerk is van vele immuungemedieerde inflammatoire aandoeningen, zijn synthetische, kleine sfingosine 1-fosfaat (S1P) modulators in staat om in te grijpen bij een groot aantal van deze ziekten. S1P-modulators hebben aangetoond ontsteking te verminderen en klinische remissie te weeg te brengen bij multiple sclerose (fingolimod, ponesimod, siponimod, ozanimod), psoriasis (ponesimod) en bij colitis ulcerosa (ozanimod, etrasimod). Daarom kunnen S1P-modulators ook de ontsteking bij CD verminderen en klinische remissie te weegbrengen.

Etrasimod (APD334) is een oraal toegediende, selectieve, synthetische S1P-receptor 1-, 4-, 5-modulator die ontwikkeld wordt om immuungemedieerde ontstekingsstoornissen te behandelen. In een fase 2-onderzoek waarin etrasimod werd toegediend aan volwassen onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU werden consistente en klinisch betekenisvolle verbeteringen aangetoond in eindpuntmetingen die de belangrijkste symptomen van CU weerspiegelen en objectief endoscopisch en histologisch bewijs van colorectale mucosale genezing.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste doelstelling:

4 - Een fase 2b-, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd ond ... 11-05-2025

- * Het evalueren van de dosis-responsrelatie van 2 doses etrasimod versus placebo als inductietherapie bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (CD).
- * Het selecteren van een dosis oraal toe te dienen etrasimod, gebaseerd op werkzaamheid en veiligheid, voor verdere ontwikkeling.

Secundaire doelstelling:

- * Het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op de lange termijn van etrasimod bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (CD).

Onderzoeksopzet

Dit fase 2b-, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen waarin het bereik van de dosis wordt bepaald zal de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van 2 doses etrasimod versus placebo als inductietherapie bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CD die refractair of intolerant zijn voor ten minste 1 van de huidige therapieën voor CD (d.w.z. corticosteroïden, immuunonderdrukkende middelen of biologische geneesmiddelen).

Het onderzoek start met een keuringsperiode van maximaal 28 dagen (28-daagse keuringsperiode) om de geschiktheid van de onderzoeksdeelnemer te bepalen. Onderzoeksdeelnemers die in aanmerking komen worden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 3 mg etrasimod, 2 mg etrasimod of een overeenkomende placebo tijdens een inductiebehandelingsperiode van 14 weken (inductieperiode). Alle onderzoeksdeelnemers die de inductieperiode afronden kunnen starten met een verlengingsperiode van 52 weken (verlengingsperiode) waarin zij 2 mg of 3 mg etrasimod krijgen. Alle onderzoeksdeelnemers hebben een vervolgbezoek 2 en 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel, tijdens de vervolgperiode van 4 weken na week 66 of bij het bezoek bij vroegtijdige beëindiging (ET, early termination). Dit geeft een totale onderzoeksduur van maximaal 74 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksdeelnemers die in aanmerking komen worden op dubbelblinde wijze (verhouding 1:1:1) gerandomiseerd naar 3 mg etrasimod, 2 mg etrasimod of een overeenkomende placebo in de inductieperiode. In de verlengingsperiode worden de onderzoeksdeelnemers toegewezen aan het ontvangen van 2mg of 3 mg etrasimod, overeenkomstig hun behandeling in de inductieperiode en de klinische respons in week 14.

Inschatting van belasting en risico

Tot op heden is aangetoond dat etrasimod veilig is en goed wordt verdragen bij ongeveer 281 volwassen onderzoeksdeelnemers die in verschillende doses worden behandeld. De veiligheid en verdraagbaarheid van etrasimod is geëvalueerd in

fase 1-onderzoeken met gezonde volwassen onderzoeksdeelnemers met enkele doses tot 5 mg en herhaalde doses tot 4 mg eenmaal daags (QD). In een fase 2-onderzoek waarin het bereik van de dosis wordt bepaald bij CU-patiënten (APD334-003) leidde behandeling met etrasimod 2 mg QD gedurende 12 weken tot klinisch betekenisvolle en statistisch significante endoscopische en symptomatische verbeteringen vergeleken met een placebo. Aanhoudende gunstige effecten van etrasimod werden gedurende 46 weken waargenomen in het daaropvolgende open-label verlengingsonderzoek (APD334-005). Hoewel CU en CD een verschillende pathofysiologie hebben, inclusief omvang en locatie van de ziekte, zijn het zowel antigeen- als immuungemedieerde inflammatoire darmziekten en er is bewijs dat de geneesmiddelen die voor de behandeling van CU werken ook voor de behandeling van CD werkzaam kunnen zijn. Daarom is het redelijk om aan te nemen dat etrasimod soortgelijke klinische voordelen kan bieden aan CD-patiënten met actieve ziekte als aan CU-patiënten, en dit klinisch onderzoek is nodig om deze aanname te bevestigen of te verwerpen.

Er zijn geen klinisch significante veiligheidsproblemen geweest in klinische onderzoeken met etrasimod. In APD334-003 waren de vaak gerapporteerde complicaties die optraden tijdens de behandeling (TEAE's, treatment emergent adverse events) gemeld door > 2 onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met 1 mg of 2 mg etrasimod, colitis ulcerosa (verergering), infectie van de bovenste luchtwegen, bloedarmoede en hoofdpijn. Er zijn echter zeldzame bijwerkingen (AE's, adverse events), zoals maculair oedeem, verhoogde leverenzymen en dyspneu gemeld met fingolimod, een van de momenteel toegelaten S1P-receptormodulatoren. Het wordt verondersteld dat de niet-selectiviteit (d.w.z. activiteit op alle 5 S1P-receptoren) van deze eerste generatie S1P-receptormodulatoren bijdraagt aan veel van deze AE's. Etrasimod moduleert selectief de S1P-receptor subtypen 1, 4 en 5, wat naar verwachting de niet-doelgerichte effecten zal verminderen voor een beter veiligheidsprofiel.

Op basis van het werkingsmechanisme wordt verwacht dat etrasimod het aantal lymfocyten zal verminderen, afhankelijk van de dosis. Deze vermindering is omkeerbaar, met lymfocytentellingen die binnen 7 dagen na het stopzetten van het onderzoeksmiddel terugkeren naar de waarde bij baseline.

Verder worden S1P-receptormodulatoren geassocieerd met een verwacht, gericht dosisafhankelijk effect van een verlaging van de hartslag (HR) bij de eerste dosering met herstel van HR tot de baseline van vóór de dosering, maar er zijn geen gevallen van symptomatische bradycardie bij de eerste dosering gemeld en er zijn zelden gevallen gemeld van eerste- of tweedegraads atrioventriculair (AV) blok aantoonbaar op het ECG, die asymptomatisch en van voorbijgaande aard zijn (d.w.z. spontane verdwijning) bij behandeling met etrasimod.

Op basis van de preklinische en klinische gegevens die zijn verkregen uit onderzoeken naar etrasimod en de hierboven beschreven voorzorgsmaatregelen, rechtvaardigt de gunstige voordelen-/risicobeoordeling de verdere klinische ontwikkeling van etrasimod bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig

actieve CD in dit huidige fase 2-, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd inductieonderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Nancy Ridge Drive 6154
San Diego - CA 92121
US

Wetenschappelijk

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Nancy Ridge Drive 6154
San Diego - CA 92121
US

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. Mannen of vrouwen, 18 tot 80 jaar.
2. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om het schema met protocolonderzoeken na te leven.

3. Ten minste 3 maanden geleden gediagnosticeerd zijn met de ziekte van Crohn (CD).
4. Matig tot ernstig actieve CD hebben bij de keuring.
5. Heeft een onvoldoende respons aangetoond op, een verlies van respons op, of intolerantie op ten minste 1 van de volgende behandelingen voor CD:
 - a. Orale corticosteroïden (bijv. prednison of een equivalent ervan: budesonide).
 - b. Immuunonderdrukkende middelen (bijv. azathioprine [AZA], 6-mercaptopurine [6-MP] of methotrexaat [MTX]).
 - c. Tumornecrosefactor alfa (TNF*)-antagonisten (bijv. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol of biosimilars).
 - d. Integrine-receptorantagonist (bijv. vedolizumab).
 - e. Interleukine 12-/23-antagonist (bijv. ustekinumab).
6. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen mogen niet zwanger zijn.
7. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en mannen moeten anticonceptie gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van onvoldoende respons (d.w.z. primaire non-respons) op middelen van * 2 klassen biologische geneesmiddelen die op de markt worden gebracht voor de behandeling van CD (d.w.z. TNF*-antagonisten, interleukine 12-/23-antagonist en integrine-receptorantagonist).
- Colitis ulcerosa, onbepaalde colitis, microscopische colitis, ischemische colitis, bestralingscolitis, aan diverticulitis gerelateerde colitis, toxische megacolon of actieve besmettelijke colitis hebben bij de keuring of positief getest op Clostridium difficile-toxine bij de keuring.
- Functioneel of postoperatief kortedarmsyndroom hebben of complicaties ervan die een operatie vereisen of die de werkzaamheidsbeoordelingen kunnen beïnvloeden.
- Chirurgische behandeling voor intra-abdominale abcessen * 8 weken voorafgaand aan randomisatie of chirurgische behandeling voor periaanaal abces * 4 weken hebben gehad voorafgaand aan randomisatie.
- Darmresectie * 24 weken voorafgaand aan randomisatie of andere intra-abdominale operatie * 12 weken hebben gehad voorafgaand aan randomisatie.
- Een ileostoma of een colostoma hebben.
- Een ernstige infectie hebben waarvoor intraveneuze antibiotica/medicatie nodig is * 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
- Primaire of secundaire immunodeficiëntiesyndromen, opportunistische infectie of hiv- HBV-, of HCV-infectie of (actieve of latente) tuberculose hebben.
- Een klinisch relevante cardiovasculaire aandoening hebben of behandelingen ontvangen die van invloed kunnen zijn op de cardiovasculaire functies.
- Actieve retinopathie of macula-oedeem hebben.
- Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde of geforceerde vitale capaciteit hebben < 70% van de voorspelde waarden bij de keuring.

- Lacterende vrouw die borstvoeding geeft.
- Elke acute ziekte of medische aandoening, waaronder cognitieve stoornissen en alcohol-/drugsmisbruik of -afhankelijkheid, of tekenen/symptomen die mogelijk duiden op een ernstige ziekte en die naar het oordeel van de onderzoeker een verhoogd risico op veiligheidsgebeurtenissen met zich mee zouden kunnen brengen, of zouden kunnen interfereren met de procedures die in het protocol zijn genoemd of de naleving van de behandeling in het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-08-2020
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etrasimod
Generieke naam:	Etrasimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2020
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2019-002895-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04173273
CCMO	NL72428.056.20