

Indentificatie van moleculaire voorspellers van respons op vedolizumab (Entyvio®) bij de ziekte van Crohn met behulp van *Systems Medicine*: BullsEye studie

Gepubliceerd: 28-09-2017 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

In deze studie willen wij m.b.v. Systems Medicine biomarkers identificeren die het klinische effect kunnen voor spellen van patienten met de ziekte van Crohn die behandeld gaan worden met vedolizumab.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50386

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Identificatie van voorspellers van response op vedolizumab

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn. ontstekingsziekte van de darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: directe grand van Takeda; leverancier van het geneesmiddel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Systems Medicine, vedolizumab, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificatie van biomarkers die response van vedolizumab bij patienten met m.
Crohn voorspellen

Secundaire uitkomstmaten

- Inzicht verkrijgen welke 'pathways' geassocieerd met de response of non-response op vedolizumab bij m. Crohn patienten
- Klinische respons 20 weken na de start van vedolizumab, gedefinieerd als een daling van de Harvey Bradshaw Index (HBI) score van tenminste 3 punten
- Remissie op week 20, gedefinieerd als een $HBI < 4$
- 'Sustained clinical benefit' op week 52, d.w.z. duurzame klinische verbetering onder behandeling met vedolizumab gedurende een jaar zonder noodzaak voor behandeling met corticosteroiden of een andere systemische therapie (azathioprine, methotrexaat, anti-TNF of medicatie in het kader van een onderzoek) of chirurgie
- Identificatie van moleculaire markers die respons voorspellen
- Calprotectin < 100 mg/mL na 1 jaar
- CRP < 5 mg/mL na 1 jaar
- HBI na 1 jaar

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een immuungemedieerde ziekte resulterend in chronische ontsteking van het maag-darmstelsel in mensen met een genetische aanleg die blootgesteld worden aan bepaalde omgevingsfactoren. De introductie van monoklonale antilichamen (anti-TNFs) heeft de behandeling van de ziekte revolutionair verbeterd. Helaas wordt het succes van deze middelen beperkt door verlies van respons in een aanzienlijk deel van de patienten. Recent is vedoliumab, een integrine $\alpha 4\beta 7$ antagonist, geregistreerd voor de behandeling van inflammatoire darmziekten. Response percentages variëren tussen de 31% voor patienten met de ziekte van Crohn tot 47% bij colitis ulcerosa. In bio-naïeve patienten (niet eerder behandeld met anti-TNF) liggen de responspercentages hoger: 40% na 6 weken en 47% na 10 weken M.a.w.. een aanzienlijk percentage van de patienten reageert niet op behandeling met vedolizumab.

Er zijn op dit moment geen testen of algoritmes beschikbaar die betrouwbaar patienten selecteren in wie biologicals remissie zullen induceren en onderhouden. Hoewel bepaalde parameters zoals een verhoogd CRP, diepe mucosale ulcera en korte ziekte duur een subgroep van patienten kunnen identificeren die baat zullen hebben bij behandeling met anti-TNF, zijn deze criteria in de praktijk vaak weinig behulpzaam. Voor vedolizumab zijn in het geheel geen voorspellers van respons beschikbaar. Aangezien vedolizumab deel uit maakt van de groep van de zogenaamde 'dure geneesmiddelen' is het zeer gewenst testen te ontwikkelen, die patienten kunnen identificeren bij wie het middel effectief zal zijn.

Systems Medicine (systeembio logie) gebruikt meerdere "OMICS layers" (transcriptoom, genoom, proteoom, metabooloom and epigenoom van individuele cellen en integreert deze data m.b.v. geavanceerde computerprogramma's tot een onderliggend mechanisme die tot ziekte leiden. Op deze manier heeft onze groep o.a. al aangetoond dat veranderde functie van plasmacytoïde dendritische cellen bijdraagt aan de pathogenese van scleroderma en zijn moleculaire markers geïdentificeerd die succesvol kunnen voorspellen welke reumapatienten veilig de behandeling met anti-TNF kunnen stoppen.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen wij m.b.v. Systems Medicine biomarkers identificeren die het klinische effect kunnen voorspellen van patienten met de ziekte van Crohn

die behandeld gaan worden met vedolizumab.

Onderzoeksopzet

Behandeling:

Vedolizumab 300 mg volgens standaard schema

Veiligheidsmaatregelen:

Routine screening voorafgaand aan het starten van vedolizumab:

-Ontlasting op bacteriele pathogenen m.b.v. PCR and clostridium toxin

-X-Thorax, Mantoux, Quantiferon test

Onderzoeksprocedures:

Voorafgaand aan de start van de behandeling met vedolizumab (base line bepalingen):

Alle patienten ondergaan in het kader van de routine zorg een coloscopie om ziekteactiviteit te objectiveren. Tijdens deze procedure zullen zes extra bipten worden afgenomen die opgeslagen worden op -70C. Ontlasting en bloedmonsters zullen worden afgenomen voor Systems Medicine en twee fecale monsters zullen ingevroren worden voor microbiom analyse.

Klinische ziekteactiviteit zal bepaald worden ad hand van de HBI, Bloedbeeld, CRP en fecaal protectine zullen bepaald worden in het kader van de routine zorg.

Patienten zullen gevraagd drie questionnaires in te vullen: de EuroQOL five dimensions questionnaire (EQ5D), PRO-3 en the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Follow up:

Op week 6 en 20 na start behandeling (derde en vijfde gift vedolizumab respectievelijk) zal uit het infuus 40 mL bloedafgenomen worden voordat de vedolizumab wordt toegediend.

Op week 20 en 52 na de start van de behandeling zullen opnieuw fecale monsters gevraagd worden voor Systems Medicine, microbiom en calprotectine. Er zal bloed afgenomen worden t.b.v. voor routine bepaling van bloedbeeld en CRP.

Patienten zullen gevraagd twee questionnaires in te vullen: de EuroQOL five dimensions questionnaire (EQ5D) and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Klinische ziekteactiviteit zal bepaald worden ad hand van de HBI.

Na 1 jaar of in het geval van een klinische opvlamming zal nogmaals een coloscopie herhaald worden ter beoordeling van de ziekteactiviteit. Er zullen opnieuw extra bipten worden afgenomen.

Indien patiënt akkoord gaat, wordt er op week 20 een rectoscopie (alleen laatste 10 cm darm en zonder roes) uitgevoerd voor extra bipten.

Inschatting van belasting en risico

Minimale belasting, aangezien coloscopieën en bloedafnames deel uitmaken van de routine zorg.

Extra belasting :

Invullen van vragenlijsten en thuis afnemen van ontlastingsmonsters

Minimaal risico verbonden aan het afnemen van extra bipten tijdens coloscopie

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584CX

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584CX

NL

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)

Volwassen anti-TNF naïeve patienten met luminale ziekte van Crohn bij wie vedolizumab therapie gestart wordt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In het ziekenhuis opgenomen patienten of patienten die chirurgie behoeven
Actieve perianale ziekte
Eerdere behandeling met 'biologicals'

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-12-2017

Aantal proefpersonen: 65

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 25877

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register

CCMO

Ander register

OMON

ID

NL60968.041.17

NL6439

NL-OMON25877