

Een 104 weken durend, multicenter, eenarmig, lange termijn, fase 3-uitbreidingsstudie voor het onderzoeken van de veiligheid en doeltreffendheid van glepaglutide bij volwassen patiënten met short-bowel-syndroom (SBS) die de EASE SBS 2-studie hebben voltooid

Gepubliceerd: 13-10-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513373-43-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De doelstellingen van deze uitbreidingsstudie zijn het beoordelen van de veiligheid op lange termijn en het behoud van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Malabsorptieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50675

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EASE SBS3

Aandoening

- Malabsorptieaandoeningen

Synoniemen aandoening

kortedarmsyndroom, Short-bowel-syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zealand Pharma A/S

Overige ondersteuning: Sponsor Zealand Pharma A/S

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glepaglutide, Parenterale ondersteuning, Short-bowel-syndroom, Uitbreidingsstudie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor alle patiënten worden de veranderingen ten opzichte van de aanvangsdag vergeleken met de aanvangsbeoordeling in de inleidende studie, EASE SBS 1, indien niet anders is aangegeven.

Veiligheidseindpunten:

Primair eindpunt:

Incidentie en aard van ongewenste voorvallen (adverse events, AE's), met aanvang of verslechtering na bezoek 1

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten:

De resultaten van klinische en niet-klinische studies en het tot nu toe beschreven veiligheidsprofiel leiden niet tot specifieke veiligheidsrisico's.

Secundaire eindpunten:

- Incidentie en aard van ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE's) en ongewenste voorvallen van bijzonder belang (AESI*s, adverse events of special interest) (met aanvang of verslechtering na bezoek 1)
- Verandering t.o.v. de aanvangsdag in:
 - Vitale functies
 - Elektrocardiogram
- Verandering t.o.v. de aanvangsdag in:
 - Hematologie
 - Biochemie
 - Urineonderzoek
- Immunogeniciteit (antilichamen tegen glepaglutide, antilichaamreactiviteit tegen ZP18481-34, kruisreactiviteit met glucagon-like peptide-2 (GLP-2), glepaglutide-neutraliserende antilichamen)

Doeltreffendheidseindpunten:

De secundaire doeltreffendheidseindpunten zijn:

- Vermindering ten opzichte van de aanvangsdag in wekelijks PS-volume (voorgeschreven)
- Vermindering ten opzichte van de aanvangsdag van minstens 20% in wekelijks PS-volume (voorgeschreven)
- Vermindering ten opzichte van de aanvangsdag in dagen met PS $\geq$ 1 dag/week
- Vermindering in wekelijks PS-volume van 100% (afgebouwd)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glepaglutide is een glucagon-achtig peptide (GLP) -2 dat wordt bestudeerd voor de behandeling van patiënten met korte darm syndroom (SBS) om intestinale absorptie van vloeistoffen en voedingsstoffen te verbeteren. Deze proef onderzoekt de veiligheid en doeltreffendheid van glepaglutide bij volwassen patiënten met SBS op lange termijn. Raadpleeg de huidige versie van de Investigator's Brochure voor meer informatie over glepaglutide.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513373-43-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De doelstellingen van deze uitbreidingsstudie zijn het beoordelen van de veiligheid op lange termijn en het behoud van de doeltreffendheid na 2 tot 2,5 jaar behandeling met glepaglutide bij volwassen patiënten met SBS.

Primaire doelstelling:

Het evalueren van de veiligheid op lange termijn van de behandeling met glepaglutide

Secundaire doelstellingen:

Het evalueren van het behoud van respons met betrekking tot

doeltreffendheidseindpunten met glepaglutide 10 mg eenmaal per week (EW)

Het beoordelen van de immunogeniciteit op lange termijn van glepaglutide en de impact ervan op de farmacokinetiek (FK), veiligheid en het behoud van doeltreffendheid

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicentrische fase 3-uitbreidingsstudie met één groep die de toediening eenmaal per week (EW) met glepaglutide 10 mg met een auto-injector (AI) bij volwassen patiënten met SBS die de EASE SBS 2-studie hebben voltooid, onderzoekt.

Patiënten die EW of tweemaal per week (TW) glepaglutide krijgen in de EASE SBS 2-studie zullen glepaglutide 10 mg EW krijgen in deze uitbreidingsstudie.

De behandeling naast glepaglutide zal plaatsvinden volgens de standaardzorg. Pauzes in het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel zijn toegestaan.

Relevante gegevens verzameld tijdens de inleidende hoofdstudie ZP1848-17111, (doeltreffendheids- en veiligheidsevaluatie van glepaglutide bij de behandeling van SBS 1 [EASE SBS 1]), en gegevens van het laatste bezoek van de EASE SBS 2-studie worden naar deze studie overgebracht.

De onderzoeker zal in het elektronisch case-report-formulier (eCRF) doorlopend het type, de inhoud en het volume van de voorgeschreven parenterale ondersteuning (parenteral support, PS) noteren. Veranderingen in het voorgeschreven volume en de inhoud van PS tijdens de 104 weken durende behandelingsfase worden overgelaten aan de onderzoeker op basis van de praktijken van het ziekenhuis. De veranderingen en de reden voor veranderingen in volume/inhoud moeten worden gedocumenteerd in het eCRF. De onderzoeker kan tijdens de studie ongeplande bezoeken inplannen om de veiligheid van de patiënt en de behoefte aan PS-volume/-inhoud te beoordelen. Inname van enterale vloeistof/voeding gebeurt volgens de klinische praktijk, naar het klinisch oordeel van de onderzoeker.

Na blootstelling aan glepaglutide EW of TW gedurende 2 of 2,5 jaar in de inleidende studie EASE SBS 1 en de uitbreidingsstudie EASE SBS 2 is de behandeling voor deze uitbreidingsstudie glepaglutide 10 mg EW, toegediend via een AI naast de standaardzorg. De duur van de behandeling is 104 weken. Als een toename van de PS-behoeften wordt waargenomen, kan de dosis glepaglutide worden verhoogd tot 10 mg TW, naar het oordeel van de onderzoeker. De reden voor de TW-dosering moet in het eCRF worden ingevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ondergaan de volgende interventies: - ECG - Vitale parameters, waaronder gewicht - Lichamelijk onderzoek (volledig lichamelijk onderzoek bij Bezoek 1; SBS-symptoomgericht bij alle andere bezoeken) - Colonoscopie of CT/MRI (indien het resterende colon niet verbonden is aan de doorgang van voedsel en dus inactief is, zal een CT-scan of een MRI (indien de standaardzorg in het centrum) volstaan naar oordeel van de onderzoeker.) - Urine collectie - Zwangerschapstest voor vruchtbare vrouwen - Bloedafnames voor veiligheid (hematologie en biochemie) - Bloedafnames voor citrulline - Bloedafnames voor FK - Bloedafnames voor antilichamen tegen het geneesmiddel - Toediening van IP via auto-injector

Inschatting van belasting en risico

Voordelen:

De voltooide fase 2-studie ZP1848-15073 voor het bepalen van de dosis testte glepaglutide bij patiënten met SBS met of zonder de noodzaak van parenterale ondersteuning; het primaire eindpunt van verandering in nat gewicht van de stoma/diarree-output ('nat gewicht-output') werd gekozen als de meest directe maatstaf voor de impact van glepaglutide op de intestinale absorptie. Het onderzoek voldeed aan primaire werkzaamheidseindpunt door statistisch significante en klinisch relevante verminderingen in nat gewicht van de stoma/diarree-output ('nat gewicht-output') aan te tonen met glepaglutide gedoseerd aan 1 mg/dag (geschatte vermindering van 592 g/dag; $p = 0,002$) en 10 mg/dag (geschatte vermindering van 833 g/dag; $p = 0,0002$). Resultaten voor absorptie van nat gewicht en urinegewicht ondersteunden de resultaten voor het primaire eindpunt, waarbij statistisch significante verbeteringen werden

aangetoond voor 1 mg/dag en 10 mg/dag glepaglutide. Bovendien werd een verbeterde opname van macronutriënten waargenomen voor de 1 mg/dag en 10 mg/dag glepaglutide dosisniveaus, en werden verbeteringen waargenomen voor de absolute absorptie van natrium en kalium bij de hogere glepaglutide dosisniveaus.

Concluderend, de fase 2-, dosisbepalingsstudie van glepaglutide bij SBS-patiënten toonde consistent en klinisch relevant voordeel voor 1 mg/dag en 10 mg/dag glepaglutide bij het verbeteren van de darmfunctie.

Patiënten die in deze uitbreidingsstudie met glepaglutide worden behandeld, zullen waarschijnlijk vergelijkbare verbeteringen ervaren: behoud van de darmfunctie, met verminderde afhankelijkheid van parenterale ondersteuning tot gevolg.

Risico's:

Algemeen risicoprofiel:

De resultaten van klinische en niet-klinische onderzoeken en het tot op heden beschreven veiligheidsprofiel geven geen aanleiding tot specifieke veiligheidsrisico's.

In het bijzonder geeft het voltooide niet-klinische programma voor chronische toxiciteit geen aanleiding tot bezorgdheid met betrekking tot de verlengde behandelingsperiode van de huidige studie. De evaluatie van chronische toxiciteit omvatte een onderzoek bij Wistar-ratten die tot 1, 3 en 10 mg/kg/dag glepaglutide kregen gedurende 26 weken en een onderzoek bij Beagle-honden die 0.25, 1 en 5 mg/kg/dag glepaglutide kregen gedurende 39 weken. In beide onderzoeken veroorzaakte glepaglutide een reeks bevindingen in het darmkanaal die toe te schrijven waren aan de farmacologische werking ervan. In het onderzoek bij ratten traden veranderingen op in de lever en de nieren, die waarschijnlijk fysiologische aanpassingen waren aan hoge dosisniveaus van het studieproduct. Het systemische no-observed-adverse-effect-niveau (NOAEL) in deze studie werd daarom vastgesteld op 10 mg/kg/dag. In het onderzoek bij Beagle-honden werd een verminderde gewichtstoename waargenomen bij vrouwtjes die de hoogste dosis van 5 mg/kg/dag glepaglutide kregen, en de systemische NOAEL in dit onderzoek werd daarom vastgesteld op 5 mg/kg/dag bij mannetjes en 1 mg / kg / dag bij vrouwen. Lokale irritatie op de injectieplaatsen trad in beide onderzoeken op bij alle dosisniveaus. Het vastgestelde blootstellingsniveau van NOAEL bij ratten en honden is respectievelijk ≥ 86 en ≥ 48 keer hoger dan het verwachte maximale blootstellingsniveau in dit onderzoek. Het carcinogene potentieel van glepaglutide is getest in een carcinogeniteitsonderzoek bij muizen en ratten. Subcutane toediening van glepaglutide aan CD-1-muizen gedurende maximaal 104 weken in doses tot 1.0 mg/kg/dag veroorzaakte een reeks bevindingen in het darmkanaal die toe te schrijven waren aan de farmacologische werking ervan. Er waren geen neoplastische bevindingen als gevolg van behandeling wat aantoonde dat ZP1848 niet kankerverwekkend was voor de CD-1-muis. Subcutane toediening van glepaglutide aan Wistar-ratten in doses tot 2.0 mg/kg/dag gedurende 104 weken veroorzaakte een reeks bevindingen in het darmkanaal die toe te schrijven waren aan de farmacologische werking ervan. Mucosale hypertrofie / hyperplasie is een onderdeel van het continuüm dat leidt tot adenoom en adenocarcinoomvorming, en

dit werd beschouwd als de oorzaak voor de aanwezigheid van dergelijke tumoren in de twaalfvingerige darm bij enkele mannen die 2.0 mg / kg / dag kregen (bij blootstelling die ongeveer 25 keer hoger is dan het verwachte maximale blootstellingsniveau in deze uitbreidingsstudie). Chronische ontstekingsveranderingen op de injectieplaatsen die werden waargenomen in zowel de carcinogeniteitsstudie bij muizen als bij ratten, als gevolg van herhaalde dagelijkse subcutane injectie, traden op bij alle dosisniveaus en leidden tot een verhoogde incidentie van cutane pleomorfe fibrosarcomen bij mannen. Pleomorfe fibrosarcomen worden beschouwd als een groep van grotendeels ongedifferentieerde of primitieve sarcomen en zijn het meest voorkomende type dat bij knaagdieren wordt veroorzaakt door herhaalde subcutane injectie van middelen die niet als kankerverwekkend worden beschouwd (oplossingen van glucose en andere suikers, natriumchloride, bepaalde in water oplosbare kleurstoffen en oppervlakteactieve stoffen, carboxymethylcellulose en macromoleculaire dextranen).

Glepaglutide werd goed verdragen bij dagelijkse doses tot 10 mg in het fase 2-onderzoek ZP1848-15073 dat werd uitgevoerd bij SBS-patiënten. In overeenstemming met de klinische setting waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (AE's; gemeld bij > 20% van de patiënten) in het fase 2-onderzoek reacties op de injectieplaats, misselijkheid, buikpijn, opgezet buik, braken, stomacomplicatie, vermoeidheid, duizeligheid, polyurie, verminderde eetlust, perifeer oedeem en hoesten. Op de behandeling optredende ernstige bijwerkingen (SAE's) omvatten 8 voorvallen bij 2 patiënten in de 0.1 mg glepaglutide-dosisgroep en 8 voorvallen gemeld bij 6 patiënten in de 10.0 mg glepaglutide-dosisgroep, waarbij geen dosisafhankelijkheid of clustering van gebeurtenissen werd waargenomen. Reacties op de injectieplaats waren dosisafhankelijk, licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard. De meest gemelde symptomen waren jeuk en roodheid. Er werden geen sterfgevallen gemeld in deze of andere onderzoeken met glepaglutide.

Er zijn geen specifieke veiligheidsproblemen naar voren gekomen uit het fase 1 klinische onderzoeksprogramma; Raadpleeg de Investigator's Brochure voor meer informatie.

Naast het maagdarmkanaal zijn er ook GLP-2-receptoren in de longen, hersenen en hypothalamus. Tot dusver zijn geen klinisch significante niet-intestinale gerichte effecten waargenomen als gevolg van deze extra receptorplaatsen. Onderzoeken met teduglutide suggereren dat verwachte gemeenschappelijke bijwerkingen voor deze klasse van geneesmiddelen buikpijn en uitzetting, reacties op de injectieplaats, misselijkheid, hoofdpijn, infectie van de bovenste luchtwegen en (in sommige onderzoeken) braken en vochtophoping omvatten.

Immunogeniciteit:

Op basis van de huidige niet-klinische en klinische kennis van glepaglutide wordt het risico op immunogeniciteit (ontwikkeling van anti-drug antilichamen [ADA]) na toediening van glepaglutide als hoog beschouwd. Er is echter een klinische behandeling op langere termijn nodig om te onderzoeken of een

dergelijke respons van voorbijgaande aard of aanhoudend zal zijn. Aangezien er geen acute of niet-acute bijwerkingen zijn of effecten op de farmacokinetiek (FK) of farmacodynamiek in de voltooide klinische onderzoeken in verband zijn gebracht met de immuunrespons op glepaglutide, worden de effecten en mogelijke gevolgen van de anti-glepaglutiderespons tot dusver als van ondergeschikt belang beschouwd. Glepaglutide ADA zal in dit onderzoek worden gecontroleerd, inclusief hun glepaglutide-neutraliserend vermogen, reactiviteit op de belangrijkste glepaglutide-metaboliet (ZP1848[1-34]) en mogelijke kruisreactiviteit met natuurlijk GLP-2.

Cardiovasculaire veilig

Contactpersonen

Publiek

Zealand Pharma A/S

Sydmarken 11 36
Søborg DK-2860
DK

Wetenschappelijk

Zealand Pharma A/S

Sydmarken 11 36
Søborg DK-2860
DK

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

8 - Een 104 weken durend, multicenter, eenarmig, lange termijn, fase 3-uitbreidingss ... 25-05-2025

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De patiënt moet aan beide volgende inclusiecriteria voldoen:

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming
2. Voltooing van de volledige behandelingsperiode van de uitbreidingsstudie EASE SBS 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënt moet van deze studie worden uitgesloten als aan één van onderstaande criteria wordt voldaan:

1. Elke aandoening, ziekte of omstandigheid die naar de mening van de onderzoeker de patiënt een onnodig risico zou opleveren, de voltooiing van de studie zou verhinderen of de geplande beoordelingen van het onderzoek zou verstoren.
2. Geen colonoscopie uitgevoerd bij Einde van behandeling (EOT) in EASE SBS 2 (voor patiënten met een overblijfsel van de dikke darm). Opmerking: De resultaten van de colonoscopie mogen geen aanleiding geven tot bezorgdheid over de veiligheid. Een colonoscopie uitgevoerd binnen 6 maanden voorafgaand aan Einde van behandeling (EOT) en geen aanleiding gevend tot enige bezorgdheden over de veiligheid wordt geaccepteerd. Voor patiënten met een overblijfsel van de dikke darm, die niet is verbonden met de passage van voedsel en daardoor slapend, een computertomografie (CT) scan of magnetische resonantie beeldvorming (MRI) zal volstaan **naar het oordeel van de onderzoeker.
3. Gebruik van GLP-1, GLP-2, menselijk groeihormoon (HGH), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) remmers, somatostatine of analogen daarvan binnen 3 maanden. Opmerking: Voorafgaand gebruik van het glepaglutide-onderzoeksgeneesmiddel is toegestaan.
4. Vrouwen die zwanger kunnen worden, die zwanger zijn, borstvoeding geven, zwanger willen worden of geen zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Raadpleeg sectie 11.4.4. van het protocol voor de definitie van zeer effectieve anticonceptie.
5. Verbonden aan een instelling krachtens een bevel van de rechterlijke of de administratieve autoriteiten.
6. Een medewerker van de sponsor of onderzoeker of anderszins afhankelijk van hen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-04-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Glepaglutide
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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
CTIS	CTIS2024-513373-43-00
EudraCT	EUCTR2020-005502-25-NL
CCMO	NL79050.099.21