

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van tezepelumab bij patiënten met eosinofiele oesofagitis (CROSSING)

Gepubliceerd: 24-10-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504277-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit wereldwijde fase III-onderzoek is het gebruik van tezepelumab te onderzoeken als behandeling voor patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53940

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CROSSING

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Eosinofiele oesofagitis (EoE) / chronische slokdarmontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eosinofiele oesofagitis, tezepelumab, TSLP remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksdoelstelling

- Het beoordelen van het effect van tezepelumab op de histologische respons bij volwassen en adolescente deelnemers met symptomatische en histologisch actieve EoE
- Het beoordelen van het effect van tezepelumab op symptoomverbetering bij volwassen en adolescente deelnemers met symptomatische en histologisch actieve EoE

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire onderzoeksdoelstellingen

- Beoordelen van het effect van tezepelumab op de centraal gelezen EoE EREFS
- Het beoordelen van het effect van tezepelumab op de centraal gelezen EoE-HSS
- Beoordelen van het lange termijn effect van tezepelumab op de histologische respons
- Het beoordelen van het lange termijn effect van tezepelumab op symptoomverbetering
- Beoordelen van het lange termijn effect van tezepelumab op de centraal gelezen EoE EREFS

- Beoordelen van het effect van tezepelumab op het bereiken van klinisch-histologische remissie
- Beoordelen van het effect van tezepelumab op de centraal gelezen EoE EREFS
- Het beoordelen van het effect van tezepelumab op de centraal gelezen EoE-HSS
- Om het effect van tezepelumab te evalueren op de prestatie van klinisch-histologisch remissie.

Zie tabel 7 voor alle onderzoeksvariabelen en uitkomstmaten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een zeldzame, chronische ontstekingsstoornis die wordt veroorzaakt door een immuunrespons op voedingsmiddelen en aeroantigenen, en wordt gekenmerkt door een combinatie van slokdarmdisfunctie en eosinofiele infiltratie van de slokdarm. Thymus stromaal lymfopoëetine (TSLP) wordt geproduceerd als reactie op pro-inflammatoire prikkels en stimuleert allergische ontstekingsreacties, voornamelijk door de werking ervan op aangeboren lymfoïde cellen van het type 2, dendritische cellen en mestcellen, die een overvloed aan mediators vrijgeven die eosinofielen aantrekken en activeren, evenals moleculen die weefselremodellering, waaronder fibrose, rechtstreeks bevorderen. TSLP-gestuurde eosinofiele ontsteking is een centrale bevinding bij EoE. Tezepelumab is een humaan immunoglobuline G (IgG) 2* monoklonaal antilichaam (mAb) dat de interactie tussen TSLP en zijn heterodimeerreceptor selectief blokkeert. Door de interactie van TSLP met zijn heterodimeerreceptor te blokkeren en meerdere stroomafwaartse ontstekingsroutes te verstoren, kan tezepelumab de initiatie en persistentie van oesofageale eosinofilie, ontsteking en fibrose, die belangrijke factoren zijn in de pathogenese van EoE, verminderen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504277-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit wereldwijde fase III-onderzoek is het gebruik van tezepelumab

te onderzoeken als behandeling voor patiënten met EoE. Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid beoordelen van tezepelumab 210 mg om de 4 weken (Q4W) en tezepelumab 420mg Q4W subcutaan (SC) toegediend met behulp van een geaccessoriseerde voorgevulde spuit (APFS) versus placebo bij volwassen en adolescente deelnemers met EoE. In 2021 werd aan tezepelumab in de VS door de FDA de benaming van weesgeneesmiddel toegekend voor de behandeling van EoE.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van herhaalde doses tezepelumab SC toegediend met behulp van een APFS versus placebo bij volwassen en adolescente deelnemers met EoE.

In dit onderzoek worden ongeveer 360 deelnemers 1:1:1 gerandomiseerd naar hetzij 210 mg tezepelumab, hetzij 420 mg tezepelumab of placebo, SC toegediend Q4W. De randomisatie wordt gestratificeerd naar regio (Azië vs. rest van de wereld), leeftijdscategorie (volwassenen vs. adolescenten) en gebruik van inslikbare topische corticosteroiden (swallowed topical corticosteroids,STC) bij de baseline (ja vs. nee).

De studie bestaat uit een screening-/inlooperperiode van 2 tot 8 weken en een 52 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode. Na voltooiing van de behandelingsperiode komen de deelnemers in aanmerking voor deelname aan een actieve verlengingsperiode van de behandeling (duurt minimaal 24 weken), gevolgd door een 12 weken durende opvolgingsperiode voor de veiligheid zonder behandeling. Deelnemers die niet aan de uitbreidingsperiode deelnemen, zullen deelnemen aan een 12 weken durende opvolgingsperiode voor de veiligheid zonder behandeling na voltooiing van de 52 weken durende behandelingsperiode.

Voor dit onderzoek zijn er twee tussentijdse analyses (interim analysis, IA) voor futiliteit gepland. De eerste IA wordt uitgevoerd nadat ongeveer 15% van de onderzoeksdeelnemers (ongeveer 54 volwassen deelnemers) week 24 heeft voltooid. De tweede IA wordt uitgevoerd nadat ongeveer 40% van de onderzoeksdeelnemers (ongeveer 144 deelnemers) week 24 heeft voltooid. Het onderzoeksteam blijft geblindeerd voor de tussentijdse gegevens. Een commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) zal de gedebindeerde werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beoordelen en aanbevelingen doen om de dosis van 210 mg Q4W of beide doses te stoppen wegens futiliteit. Als het onderzoek niet wordt stopgezet bij de eerste IA wegens futiliteit of veiligheid, begint de inschrijving van adolescente deelnemers volgens de aanbeveling van de DMC. Details van de 2 geplande IA*s staan in paragraaf 9.4 van het volledige protocol. Verdere details over de rol van de DMC worden gegeven in paragraaf 9.5 van het volledige protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na de geïnformeerde toestemming of instemming (indien van toepassing) beginnen alle deelnemers met een screening-/inlooperperiode van 2 tot 8 weken. Daarna worden deelnemers met bevestigde geschiktheid gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar 210 mg Q4W tezepelumab, 420 mg Q4W tezepelumab of placebo toegediend via SC injecties gedurende 52 weken. Dan volgt er een 12 weken durende opvolgingsperiode voor de veiligheid na de behandeling, voor deelnemers die niet doorgaan met de verlengingsperiode van de actieve behandeling. Voor deze deelnemers zal de maximale duur van de studie in totaal 72 weken zijn. De maximale duur van de studie voor deelnemers die doorgaan in de actieve verlengingsperiode van de behandeling (duurt minimaal 24 weken) is 98 weken; 2 tot 8 weken voor de screening-/inlooperperiode, 52 weken voor de dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode, minimaal 24 weken voor de actieve verlengingsperiode van de behandeling, gevolgd door een 12 weken durende opvolgingsperiode voor de veiligheid zonder behandeling. Afbeelding 1 toont de opzet van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de dubbelblinde behandelperiode wordt de proefpersoon gevraagd om ten minste 15 keer het ziekenhuis te bezoeken. Elk bezoek zal 1-3 uur duren en als er een endoscopie gemaakt wordt 6 uur.

Voor de verlengde behandelperiode wordt de proefpersoon gevraagd om ten minste 12 keer het ziekenhuis te bezoeken. Elk bezoek zal 1-4 uur duren.

De proefpersoon zal 12 keer onderzoeksmiddel ontvangen gedurende 52 weken. Indien de proefpersoon deelneemt aan de verlenging van het onderzoek zal de proefpersoon 18 keer het onderzoeksmiddel ontvangen gedurende 78 weken. Het onderzoeksmiddel kan allergische reacties veroorzaken. Een studiearts zal aanwezig zijn bij de toediening van het onderzoeksmiddel en zal de proefpersoon 1-2 uur observeren na toediening van het onderzoeksmiddel. Daarnaast kan de proefpersoon last krijgen van bijwerkingen van het onderzoeksmiddel.

Er zullen tijdens het onderzoek bloedmonsters worden afgenomen. Het totale bloedvolume dat zal worden afgenomen tijdens het eerste jaar is 262 ml.

De proefpersoon zal tijdens elk bezoek lichamelijk onderzoek krijgen.

De proefpersoon zal ten minste 4 keer tijdens de studie een endoscopie inclusief bipten ondergaan. Endoscopieën brengen risico's en ongemakken met zich mee, maar het aantal endoscopieën is gelijk aan het aantal endoscopieën de standaard praktijk.

Er wordt vier keer er een ECG gemaakt.

Vrouwen van vruchtbare leeftijd zullen een urinemonster moeten afgeven om een zwangerschapstest te doen tijdens de screeningvisite en elke keer voor de toediening van onderzoeksmiddel (17 keer).

De proefpersoon wordt gevraagd tijdens elk ziekenhuisbezoek vragenlijsten in te vullen.

De proefpersoon zal dagelijkse, wekelijkse en maandelijkse vragenlijsten in een

elektronisch dagboek invullen. Dit zal ongeveer 5 minuten per dag kosten.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
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)

1. Deelnemer moet op het moment van ondertekening van de patiënteninformatiebrief tussen de 18 en 80 jaar oud zijn. In het protocol staat dat de deelnemers tussen de 12 en 80 moeten zijn. In Nederland is er

besloten om alleen deelnemers vanaf 18 jaar te includeren.

2. Gewicht ≥ 40 kg bij Bezoek 1.

3. Eerder vastgestelde diagnose van EoE door EGD en slokdarmbiopsie.

4. Deelnemers die symptomatische EoE hebben, zoals gedefinieerd door een voorgeschiedenis van gemiddeld ten minste 2 episodes van dysfagie (ieder voorkomen van voedsel dat langzaam naar beneden gaat of in de keel blijft steken) per week in de 4 weken voorafgaand aan Bezoek 1.

5. Moet gedurende ten minste 8 weken voorafgaand aan Bezoek 1 een gestabiliseerd dieet hebben gehad en bereid zijn om tijdens de loop van het onderzoek op een gestabiliseerd dieet te blijven (stabiel dieet wordt gedefinieerd als het niet starten van enkelvoudige of meervoudige eliminatiediëten of herintroductie van eerder geëlimineerd voedsel groepen).

6. Mag tijdens het onderzoek PPI en/of STC als achtergrondmedicatie zijn, zolang de achtergrondmedicatie stabiel is geweest gedurende ten minste 8 weken voorafgaand aan de screening/inlooperperiode (Bezoek 1) en er geen overeenstemming is om achtergrondmedicatie of dosering te wijzigen, tenzij medisch geïndiceerd, tijdens de screening/inloop- en behandelperiode.

7. Deelnemers moeten een eerder gedocumenteerde standaardbehandeling hebben gehad, waaronder PPI en/of STC en/of dieet.

8. Deelnemers die momenteel leukotriene inhibitors en/of steroïdebehandelingen voor astma of allergieën krijgen die worden ingeademd of intranasaal worden toegediend, moeten een stabiele dosering gebruiken gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening/inlooperperiode (Bezoek 1).

9. Deelnemers met een van de volgende twee opties

(a) Indien medicatie voor EoE (inclusief PPI en/of STC) wordt stopgezet voorafgaand aan de screening/inlooperperiode, moet er een wash-outperiode zijn van ten minste 8 weken voorafgaand aan bezoek 1.

(b) Stopzetting van alle op de markt gebrachte biologische (monoklonale of polyklonaal antilichaam) moet een wash-outperiode hebben van 4 maanden of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan bezoek 1, welke van de twee het langst is.

zie protocol paragraaf 5.1 voor alle inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere gastro-intestinale aandoeningen zoals actieve *Helicobacter pylori*-infectie, voorgeschiedenis van achalasie, Oesofagusvarices, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, inflammatoire darmziekte, coeliakie, EGE, EG, eosinofiele enteritis, colitis, diverticulitis, prikkelbare darmsyndroom of andere klinisch significante gastro-intestinale aandoeningen voorwaarden naar goeddunken van de onderzoeker.

2. Eosinofiele granulomatose met polyangiitis vasculitis.

3. Slokdarmvernaauwing die de gemakkelijke doorgang van een standaardendoscoop verhindert of een kritische slokdarmvernaauwing die dilatatie vereist bij

screening.

4. Het gebruik van een voedingssonde, of het hebben van een patroon van waarbij er gedurende minstens 3 dagen vast voedsel wordt gegeten.

5. Hypereosinofiel syndroom

8. Slokdarmverwijding uitgevoerd binnen 8 weken voorafgaand aan screening.

zie protocol paragraaf 5.2 voor alle uitsluitingscriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-04-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tezpire
Generieke naam:	Tezepelumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2023
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
Ander register	IND 156401
CTIS	CTIS2023-504277-20-00
EudraCT	EUCTR2022-001294-31-NL
CCMO	NL82040.018.22