

Een open-label verlengingsonderzoek naar etrasimod bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 22-08-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

De primaire doelstelling is het beoordelen van de veiligheid van langetermijntoediening van etrasimod bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU. De secundaire doelstelling is het beoordelen van de langetermijnwerkzaamheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54866

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ELEVATE UC OLE (APD334-303)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arena Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het langetermijnveiligheidsprofiel van etrasimod wordt als volgt beoordeeld:

- * incidentie van bij de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent adverse events; TEAEs) en ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAEs);
- * incidentie en ernst van laboratoriumafwijkingen en verandering in laboratoriumwaarden ten opzichte van de baseline (hematologie, chemische bepalingen in serum, bloedstolling en urineanalyse);
- * incidentie van afwijkingen in vitale functies en veranderingen ten opzichte van de baseline.

Secundaire uitkomstmaten

- * het percentage onderzoeksdeelnemers dat klinische remissie bereikt in elk van de volgende weken: week 52, 104, 156, 208 en 260, bij onderzoeksdeelnemers die klinische remissie bereiken bij aanvang van het onderzoek
- * het percentage onderzoeksdeelnemers dat een klinische respons bereikt in elk van de volgende weken: week 52, 104, 156, 208 en 260;
- * het percentage onderzoeksdeelnemers dat symptomatische remissie bereikt in week 52, 104, 156, 208 en 260;
- * het percentage onderzoeksdeelnemers dat een niet invasieve klinische respons bereikt in elk van de volgende weken: week 12, 24, 36, 52, 104, 156, 208 en 260;
- * het percentage onderzoeksdeelnemers dat klinische remissie bereikt in de volgende weken: week 12, 52, 104, 156, 208 en 260, bij onderzoeksdeelnemers die

klinische remissie bereiken bij aanvang van het onderzoek

* het percentage onderzoeksdeelnemers dat symptomatische respons bereikt in de weken 12, 24, 36, 52, 104, 156, 208 en 206.

* longitudinale verandering ten opzichte van de baseline van zowel het OLE- als het hoofdonderzoek wat betreft SF, RB en SF + RB in elk van de volgende weken: week 12, 24, 36, 52, 104, 156, 208 en 260;

* het percentage onderzoeksdeelnemers dat endoscopische verbetering bereikt in elke van de volgende weken: week 52, 104, 156, 2018 en 260

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU) zijn chronische recidiverende, remitterende of progressieve inflammatoire aandoeningen die het gehele maagdarmkanaal (CD) en het darmslijmvlies van de dikke darm (CU) kunnen aantasten, en die gepaard gaan met een verhoogd risico op darmkanker. De behandeling van mensen met CU bestaat over het algemeen uit symptomatische zorg (verlichten van symptomen) en genezen van de slijmvliezen en daarbij worden voornamelijk 5 klassen geneesmiddelen gebruikt: 5-aminosalicylzuur (5-ASA), antibiotica, corticosteroïden, immunomodulatoren, biologische middelen (bijv. tumornecrosefactor [TNF]-remmers en anti-integrinen) en sinds kort behandeling met een JAK-remmer (Janus-kinaseremmer).

Er bestaat een on vervulde medische behoefte aan de ontwikkeling van gerichte therapieën voor de behandeling van CU met gemakkelijk toe te dienen, stabiele orale geneesmiddelen, vooral omdat de meeste patiënten die met biologische middelen worden behandeld, te maken krijgen met een ontoereikende respons of in de loop van de tijd hun respons verliezen, ook al is hun aanvankelijke respons misschien positief.

Etrasimod (APD334) is een oraal toegediende, selectieve, synthetische sfingosine 1-fosfaat (S1P)-receptor-1, 4, 5-modulator die ontwikkeld wordt voor de behandeling van immuungemedieerde ontstekingsstoornissen, waaronder CU. In een fase 2-onderzoek met etrasimod bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU werden consistente en klinisch zinvolle verbeteringen aangetoond in eindpuntmetingen die de belangrijkste symptomen van CU weerspiegelen alsmede objectieve constatering van endoscopische verbetering.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het beoordelen van de veiligheid van langetermijntoediening van etrasimod bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU. De secundaire doelstelling is het beoordelen van de langetermijnwerkzaamheid van etrasimod bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-label verlengingsonderzoek (OLE) om de veiligheid en werkzaamheid van etrasimod te evalueren bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU die eerder een dubbelblinde behandeling (ofwel etrasimod 2 mg/dag ofwel placebo) kregen tijdens deelname aan een van de twee dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (onderzoek APD334 301, APD334 302 en/of elk ander gekwalificeerd regiospecifiek onderzoek).

Onderzoeksdeelnemers komen in aanmerking voor insluiting in het OLE-onderzoek alleen als zij onderzoek APD334 301 hebben afgerond (d.w.z. tot en met week 52), als zij aan een van de criteria voldoen met betrekking tot verslechtering van de ziekte, zoals uiteengezet in de inclusiecriteria, of als zij onderzoek APD334 302 hebben afgerond (tot en met week 12).

Het OLE-onderzoek bestaat uit:

1. een open-label behandelingsperiode (maximaal 260 weken [5 jaar]) en
2. een vervolgbezoek na 2 en 4 weken (2 en 4 weken na week 260/laatste behandelingsbezoek).

Alle onderzoeksdeelnemers ontvangen etrasimod 2 mg eenmaal daags gedurende maximaal 260 weken (maximaal 5 jaar) of totdat in hun land een vergunning voor het in de handel brengen is verkregen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Etrasimod, tabletten van 2 mg, oraal, eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Vaak voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld met S1P-receptormodulatoren zijn bradycardie bij de eerste dosis of atrioventriculair blok (AV-blok), macula-oedeem, hypertensie, hoofdpijn, hoesten, dyspneu, rugpijn, griep en diarree.

De veiligheid en verdraagbaarheid van etrasimod zijn geëvalueerd in fase 1-onderzoeken met gezonde volwassen onderzoeksdeelnemers met enkele doses tot 5 mg en herhaalde doses tot 3 mg eenmaal daags, en in fase 2-onderzoeken bij onderzoeksdeelnemers met CU (raadpleeg de laatste onderzoekersbrochure).

Etrasimod bleek veilig te zijn en goed te worden verdragen in deze onderzoeken, zonder klinisch significante veiligheidsproblemen met betrekking tot vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's), longfunctieonderzoeken, oftalmoscopie

of klinische laboratoriumtesten. Etrasimod leidde tot een langdurige dosisafhankelijke daling van het totale aantal lymfocyten, wat te verwachten is gezien het werkingsmechanisme van etrasimod. Het totale aantal lymfocyten keerde binnen 7 dagen na de laatste dosis terug naar ongeveer het niveau bij baseline.

Er vinden 25 bezoeken plaats in 5 jaar. Als de onderzoeksdeelnemer alle bezoeken heeft afgerond, is er in totaal 572 ml bloed afgenomen. De deelnemer zal ten minste één proctosigmoïdoscopie/colonoscopie, biopsie, oogonderzoek (oftalmoscopie) en optische coherentietomografie (OCT)-scan ondergaan gedurende het onderzoek.

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

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Moeten voldaan hebben aan de geschiktheidscriteria en ingeschreven zijn in een van de twee fase 3-onderzoeken (APD334 301 of APD334 302) of andere gekwalificeerde regiospecifieke studies en tevens voldoen aan de volgende aanvullende criteria:

a. Onderzoeksdeelnemers die eerder zijn ingeschreven in het onderzoek APD334 301 moeten ofwel:

I. het bezoek van week 12 hebben afgerond, waarvan de UC-aandoening naar de mening van de onderzoeker niet is verbeterd of verslechterd, vergeleken met de uitgangssituatie (week 0/dag 1), komt mogelijk in aanmerking voor deelname, op voorwaarde dat hun ES * 2 is en ze voldoen aan een van de volgende criteria:

* subscore voor rectale bloeding (RB) * 2 op 2 tijdstippen ten minste 7 dagen en niet meer dan 14 dagen uit elkaar

* subscore voor RB + ontlastingsfrequentie (SF) * 4 op 2 tijdstippen ten minste 7 dagen en niet meer dan 14 dagen uit elkaar

* subscore voor RB * 2 of subscores voor RB + SF * 4 (in willekeurige volgorde) op 2 tijdstippen ten minste 7 dagen en niet meer dan 14 dagen uit elkaar of

II. het bezoek van week 52 hebben afgerond

Opmerking: Voor proefpersonen die vóór week 52 stoppen, is een endoscopische evaluatie vereist om te bevestigen dat ze in aanmerking komen voor de OLE. Een endoscopie moet worden gepland bij het optreden van UC-symptomen, maar niet meer dan 14 dagen na het tweede tijdpunt voor bovenstaande inclusiecriteria.

Een proctosigmoidoscopie hoeft niet herhaald te worden indien deze uitgevoerd is in de afgelopen 4 weken

b. Onderzoeksdeelnemers die eerder zijn ingeschreven in het onderzoek APD334 302 moeten het bezoek van week 12 hebben afgerond

2. Vrouwen die in aanmerking komen en die kinderen kunnen krijgen moeten aan het volgende voldoen op Dag 1:

a. een negatieve uitslag hebben voor bèta-humaan choriongonadotrofine (* hCG) bij een urinezwangerschapstest

b. geen borstvoeding geven

3. Vrouwelijke onderzoeksdeelnemers moeten voldoen aan a of b van de volgende criteria en mannen moeten voldoen aan criterium c om in aanmerking te komen voor de studie:

a. Een vrouw die niet zwanger kan worden, moet aan een van de volgende voorwaarden voldoen:

- Postmenopauzaal, gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder een alternatieve medische oorzaak

- Permanente sterilisatieprocedure, zoals hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie

b. Een vrouw in de vruchtbare leeftijd moet ermee instemmen om tijdens de

behandeling en gedurende 30 dagen na de behandeling een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken die bij consistent en correct gebruik een faalpercentage van minder dan 1% per jaar kan bereiken.

De volgende worden beschouwd als zeer effectieve anticonceptie-methoden:

- Gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de eisprong, die oraal, intravaginaal of transdermaal kan zijn
- Hormonale anticonceptie met alleen progestageen geassocieerd met remming van de eisprong, die oraal, geïnjecteerd of geïmplant kan zijn.
- Spiraal.
- Intra-uterien hormoonafgevend systeem.
- Bilaterale afsluiting van de eileiders.
- Partner die een vasectomie is ondergaan, op voorwaarde dat partner de enige seksuele partner is van de deelnemer aan het WOCBP-onderzoek en dat de partner die een vasectomie is ondergaan een medische beoordeling van het chirurgische succes heeft ontvangen.
- Seksuele onthouding (volledige seksuele onthouding gedefinieerd als het zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap gedurende de gehele risicoperiode met onderzoeksbehandelingen). De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld in relatie tot de duur van het klinische onderzoek en de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de onderzoeksdeelnemer.

Periodieke onthouding (kalender, symptothermische, post-ovulatiemethoden) is niet acceptabel.

c. Een man moet ermee instemmen condoms te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 weken na de behandeling.

4. In staat schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven of in te stemmen (voor een onderzoeksdeelnemer < 18 jaar, of zoals vereist volgens de lokale regelgeving, die ermee ingestemd heeft deel te nemen aan het onderzoek, moet een ouder of wettelijk voogd toestemming geven) en in staat te voldoen aan het onderzoeksschema zoals uiteengezet in het protocol. Inschrijving van proefpersonen <18 jaar mag alleen plaatsvinden als dit acceptabel is volgens lokale wet- en regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onderzoeksdeelnemers die aan EEN van de volgende exclusiecriteria voldoen, komen NIET in aanmerking voor insluiting in het onderzoek:

1. Indien de onderzoeker de onderzoeksdeelnemer om welke reden dan ook ongeschikt acht om deel te nemen aan het OLE-onderzoek

Uitsluiting op basis van de algemene gezondheid

2. Heeft een bijwerking gehad die leidde tot stopzetting (behalve wanneer zo een symptoom gerelateerd is aan een UC-uitbarsting) in een van de

hoofdonderzoeken

3. Beoordeling vitale functies in zittende houding op dag 1, voorafgaand aan toediening: hartslag < 50 slagen/min OF systolische bloeddruk < 90 mmHg OF diastolische bloeddruk < 55 mmHg

4. 12 afleidingen elektrocardiogram (ECG) in rugligging op dag 1, voorafgaand aan de toediening, met een tweede- of derdegraads AV-blok, perioden van asystolie > 3 seconden, PR-interval > 200 ms, of Fridericia's gecorrigeerde QT interval (QTcF) * 450 ms (mannen) of QTcF * 470 ms (vrouwen)

5. Onderzoeksdeelnemers die tijdens het hoofdonderzoek een gedeeltelijke of volledige colectomie moeten ondergaan

6. Onderzoeksdeelnemers die behandeld moeten worden met niet toegestane gelijktijdige geneesmiddelen zoals gedefinieerd in het hoofdonderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-11-2019
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etrasimod
Generieke naam:	Etrasimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2021
Soort: Amendement
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	EUCTR2018-003987-29-NL
Ander register	IND 125154
CCMO	NL70302.056.19