

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van AK002 bij volwassen en jongvolwassen patiënten met actieve eosinofiele oesofagitis

Gepubliceerd: 13-05-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het beoordelen van de werkzaamheid van AK002 bij volwassen en jongvolwassen patiënten met actieve EoE in vergelijking met placebo. De co-primaire einddoelen voor werkzaamheid zijn: 1) Het percentage patiënten dat een piek van

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselsteekpijnen en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55008

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AK002 in EoE

Aandoening

- Maagdarmselsteekpijnen en -symptomen

Synoniemen aandoening

actieve Eosinofiele Oesofagitis (EoE)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Allakos Inc.

Overige ondersteuning: The Sponsor: Allakos Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: actieve eosinofiele oesofagitis (EoE), AK002, immunoglobuline G1 (IgG1) antilichaam, Siglec-8

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primaire eindpunten voor de werkzaamheid

- 1) Het percentage patiënten dat een piek van ≤ 6 oesofageale intra-epitheliale eosinofielen/HPF bereikt op week 24.
- 2) De gemiddelde verandering in totale DSQ-score tussen baseline en week 23-24.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten werkzaamheid:

- Procentuele verandering in de piek van het aantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen op week 24.
- Percentage patiënten dat de piek van de oesofageale intra-epitheliale eosinofiele telling van ≤ 1 eosinofiel/pf bereikt op week 24.
- Percentage patiënten dat de piek van de oesofageale intra-epitheliale eosinofiele telling van < 15 eosinofiel/pf bereikt op week 24.
- Percentage treatment responders, waarbij een responder een patiënt is met een reductie van 30% in de symptomen (DSQ) op week 23-24 en een piek van ≤ 6 oesofageale intra-epitheliale eosinofielen/HPF op week 24.

- Percentage patiënten met >50% daling van de DSQ-score tussen baseline en week 23-24.
- Procentuele verandering in DSQ-score van Baseline tot week 23-24.
- Verandering in de tweewekelijkse gemiddelde DSQ in de loop van de tijd.
- Verandering in EoE Endoscopische referentiescore (EREFS) van baseline tot week 24.

Verkennde eindpunten

- Verandering in EoE Histology Scoring System (EoEHSS) score van baseline tot dag 169 (week 24).
- Verandering in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven zoals gemeten door SF-36 van baseline tot dag 169 (week 24).
- Verandering in mastceltellingen van baseline tot week 24.

Veiligheidseindpunten

De veiligheid en verdraagbaarheid van AK002 worden beoordeeld door het volgende te bepalen:

- Lichamelijk onderzoek
- Veranderingen in vitale functies
- Hematologie
- Veranderingen in gelijktijdig medicijngebruik als gevolg van bijwerkingen
- Bloedonderzoek
- Urineonderzoek
- ADA

- Bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie paragraaf 2 en 3 van het protocol (versie 7 mei 2020).

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de werkzaamheid van AK002 bij volwassen en jongvolwassen patiënten met actieve EoE in vergelijking met placebo. De co-primaire einddoelen voor werkzaamheid zijn:

- 1) Het percentage patiënten dat een piek van ≤ 6 oesofageale intra-epitheliale eosinofielen/HPF bereikt op week 24.
- 2) Gemiddelde verandering in de DSQ-score (Dysphagia Symptom Questionnaire) tussen baseline en week 23-24.

de secundaire doelen voor werkzaamheid zijn:

- Het percentage verandering in het piekaantal oesofageale intra-epitheliale eosinofielen op week 24.
- Het percentage patiënten dat een piek van ≤ 1 oesofageale intra-epitheliale eosinofielen/HPF bereikt op week 24.
- Het percentage patiënten dat een piek van < 15 oesofageale intra-epitheliale eosinofielen/HPF bereikt op week 24.
- Percentage treatment responders, waarbij een responder een patiënt is met een reductie van 30% in de symptomen (DSQ) op week 23-24 en een piek van ≤ 6 oesofageale intra-epitheliale eosinofielen/HPF op week 24.
- Het percentage patiënten met $> 50\%$ daling van de DSQ-score tussen baseline en week 23-24.
- Het percentage verandering in DSQ-score tussen baseline en week 23-24.
- De verandering in wekelijkse gemiddelde DSQ-score na verloop van tijd.
- Verandering in EoE Endoscopische referentiescore (EREFS) van baseline tot week 24.

De verkennende doelen voor werkzaamheid zijn:

- Verandering in EoE Histology Scoring System (EoEHSS) score van baseline tot week 24.
- Verandering in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven zoals gemeten door SF-36 van baseline tot week 24.
- Verandering in mastceltellingen van baseline tot week 24.

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AK002 bij volwassen en

jongvolwassen patiënten met actieve EoE.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek in 1 ziekenhuis in Nederland en meerdere centra in de Verenigde Staten.

Na screening worden 300 in aanmerking komende deelnemers 1:1:1 gerandomiseerd om 6 maal om de 4 weken te worden behandeld met een lage dosering AK002, een hoge dosering AK002 of placebo.

De deelnemers worden voor randomisatie gestratificeerd op

- leeftijd (12-17 en ≥ 18 jaar)
- baseline DSQ score (≤ 30 en > 30)

Na de behandelingen vindt een evaluatie plaats.

Er is de mogelijkheid voor een vervolg deelneming in een open-label onderzoek met 6 maal om de 4 weken de lage of hoge dosering AK002.

De deelnemers zullen nog 2 maal terug komen voor een Follow-up bezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén groep wordt behandeld met het regime met lage dosering: 1 mg/kg AK002, toegediend om de 4 weken gedurende 6 doseringen. Eén groep wordt behandeld met het regime met hoge dosering: 1 mg/kg voor de eerste dosis, gevolgd door 3 mg/kg AK002 toegediend om de 4 weken gedurende 5 vervolg doseringen. Eén groep wordt behandeld met het regime met placebo, toegediend om de 4 weken gedurende 6 doseringen. De randomisatie is 1:1:1. Na het dubbel-blinde deel van de studie is er eventueel de mogelijkheid voor een open-label behandeling van 6 infuusdoseringen elke 4 weken met 1 infuusdosering a 1 mg/kg gevolgd door 5 doseringen a 1 mg/kg of 3 mg/kg.

Inschatting van belasting en risico

Zie paragraaf 7 (pagina 83-84) van de IB versie November 2019

De patiënt wordt belast met 13 -19 bezoeken aan het ziekenhuis. Ook wordt er 260 tot 404 ml bloed afgenomen, en ondergaan zij 2 maal een gastroscopie, verzamelt de patiënt eenmaal ontlasting en moeten zij dagelijks een vragenlijst invullen.

De kans op (ernstige) bijwerkingen lijkt klein.

De patiënt zou voordeel kunnen hebben van de medicatie of nieuwe EoE patiënten zouden voordeel kunnen hebben van de resultaten van dit onderzoek.

De deelnemende patiënten kunnen in aanmerking komen voor een open-label behandeling na het voltooien van 6 infusies.

Contactpersonen

Publiek

Allakos Inc.

Allakos Inc. 975 Island Drive, Suite 201
Redwood City CA 94065
US

Wetenschappelijk

Allakos Inc.

Allakos Inc. 975 Island Drive, Suite 201
Redwood City CA 94065
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Man of vrouw tussen de 12 en 80 jaar (op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier).
- 2) Een bevestigde diagnose van EoE en intra-epitheliale eosinofiele infiltratie van ≥ 15 eosinofielen/HPF in 1 HPF van het biopt dat verkregen werd bij de EGD

tijdens de screening, zonder dat er een andere oorzaak is van de oesofageale eosinofilie.

3) Bij aanvang (Een tweewekelijkse gemiddelde DSQ) score van ≥ 12 van de laatste 2 weken van de screening (14 dagen voor de eerste dosering). Conform de gevalideerde algoritme in Appendix 11.

4) Voorgeschiedenis (zoals gerapporteerd door de patiënt) van een gemiddelde van ≥ 2 episodes van dysfagie met inname van vast voedsel per week tijdens de 4 weken voorafgaand aan de screening.

5) Patiënten hebben niet of onvoldoende gereageerd of zijn niet adequaat gecontroleerd op standaardbehandelingen voor EoE-symptomen, zoals bijvoorbeeld een PPI, systemische of topische corticosteroiden en/of een dieet.

6) Indien de patiënt een toegestane behandeling voor EoE volgt (zie rubriek 8), moet hij voorafgaand aan de screening ten minste 4 weken een stabiele dosis hebben ontvangen en bereid zijn deze dosis tijdens de duur van het onderzoek aan te houden.

7) In geval van reeds bestaande dieetbeperkingen moet de patiënt bereid zijn om zich tijdens de hele duur van het onderzoek zoveel mogelijk aan deze dieetbeperkingen te houden.

8) In staat en bereid om mee te werken aan alle onderzoeksprocedures.

9) Vrouwen moeten hetzij ten minste 1 jaar post-menopauzaal zijn met een FSH-niveau van >30 mIU/ml op het moment van de screening, hetzij ten minste 3 maanden gesteriliseerd (tubaligatie, hysterectomie of bilaterale oöforectomie), of, indien vruchtbaar, een negatieve zwangerschapstest hebben en of instemmen met het gebruik van dubbele anticonceptie, een partner hebben die gesteriliseerd is, of instemmen om zich vanaf de screening tot aan het einde van het onderzoek, dan wel gedurende 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel onthouden van seksuele activiteiten, naargelang welke van beide het langst is.

Mannen die niet gesteriliseerd zijn met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten of akkoord gaan met seksuele onthouding of met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode vanaf de screening tot aan het einde van het onderzoek, dan wel gedurende 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, naargelang welke van beide het langst is. Alle vruchtbare mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk contact op te nemen met de onderzoeker wanneer zij tijdens hun deelname aan het onderzoek vermoeden dat hun partner zwanger is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Gelijktijdig matige of ernstig symptomatische EG en / of (met of zonder EoD *), gedefinieerd als

- ≥ 30 eosinofielen / hpf in 5 hpf in de maag (EG) en / of ≥ 30 eosinofielen / hpf in 3 hpf in de twaalfvingerige darm (EoD) zonder enige andere oorzaak voor

eosinofilie zoals vastgesteld door centrale histologische beoordeling van bipten die bij de EGD voor de screening zijn afgenomen en

- een wekelijkse EG / EoD PRO-vragenlijst met een gemiddelde score voor enkelvoudige symptomen van ≥ 3 tijdens de laatste 2 weken van de screening voor 1 van de volgende symptomen: buikpijn, misselijkheid en / of diarree.

* Dit uitsluitingscriterium is alleen van toepassing op locaties waar patiënten actief worden ingeschreven in het AK002-016-onderzoek. Als een locatie niet actief patiënten screent en inschrijft in het AK002-016-onderzoek, is dit uitsluitingscriterium niet van toepassing.

2) Andere oorzaken van oesofageale eosinofilie dan EoE of een van de volgende: hypereosinofiel syndroom, eosinofiele granulomatose met polyangiitis, of een absoluut eosinofielen aantal in het perifere bloed van >1500 eosinofielen/ μ l.

3) Voorgeschiedenis van inflammatoire darmaandoeningen, coeliakie, achalasie en/of slokdarmoperaties.

4) Een slokdarmstrictuur waar een standaardgastroscoop van 9 mm tot 10 mm niet doorheen past of elke kritische oesofageale vernauwing die dilatatie vereist tijdens screening.

5) Voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen of slokdarmspataderen.

6) Voorgeschiedenis van maligniteit; met uitzondering van carcinoma in situ, prostaatkanker in een vroeg stadium of niet-melanome huidkankers. Patiënten met kanker die al langer dan 5 jaar in remissie is en als genezen worden beschouwd, kunnen echter wel deelnemen (met uitzondering van borstkanker). Alle voorgeschiedenis van maligniteit (inclusief diagnose, data, en naleving van de aanbevelingen voor kankerscreening) moet door de onderzoeker worden gedocumenteerd en gecertificeerd, samen met een verklaring dat de eosinofilie naar zijn/haar klinisch oordeel het gevolg is van EGID, en niet zozeer van terugkerende maligniteit.

7) Een actieve Heliobacter pylori-infectie, vastgesteld met centrale histologische kleuring van het bipt dat verkregen werd bij de EGD voor de screening, tenzij vóór randomisatie behandeld en bevestigd dat ze negatief zijn en de symptomen consistent blijven.

8) Een positieve darmparasietentest op het moment van de screening, seropositief voor Strongyloides stercoralis op het moment van de screening, en/of behandeling voor een klinisch significante parasitaire worminfectie binnen 6 maanden na de screening.

9) Seropositief voor HIV of hepatitis op het moment van de screening, met uitzondering van ingeënte patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis die inmiddels verdwenen is.

10) Eerdere blootstelling aan AK002 of overgevoeligheid voor een bestanddeel van AK002.

11) Verandering in de dosis van geïnhaleerde corticosteroïden, nasale corticosteroïden, PPI, en/of voedingstherapie binnen 4 weken voorafgaand aan de screening.

12) Gebruik van orale corticosteroïden (topische of systemische

corticosteroïden voor inname via de mond) binnen 8 weken voorafgaand aan de screening.

Exclusiecriteria - vervolg

13) Gebruik van biologische stoffen of geneesmiddelen die het onderzoek kunnen verstoren, zoals immuunsuppressieve of immunomodulerende medicijnen, waaronder azathioprine, JAK-remmers, 6-mercaptopurine, methotrexaat, cyclosporine, tacrolimus, anti-TNF, anti-IL-4 receptor, bijv. dupilumab), anti-IL-5 (bijv. mepolizumab), anti-IL-5 receptor (bijv. benralizumab), anti-IL-13 (bijv. lebrikizumab), anti-IgE (bijv. omalizumab), binnen 12 weken voorafgaand aan de screening.

14) Gelijktijdige deelname aan een interventieonderzoek waarbij de laatste interventie plaatsvindt binnen 30 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, dan wel 90 dagen of 5 halfwaardetijden, naargelang welke het langst is, voor biologische producten.

15) Vaccinatie met levende verzwakte vaccins ≤ 30 dagen voorafgaand aan de aanvang van de behandeling in het onderzoek, tijdens de behandelingsperiode, of verwachte vaccinatie ≤ 5 halfwaardetijden (≤ 4 maanden) na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. (met uitzondering van een COVID-19 vaccin welke is goedgekeurd door de FDA of andere relevante registratie autoriteit.)

16) Behandeling met chemotherapie of radiotherapie in de voorafgaande 6 maanden.

17) Aanwezigheid van afwijkende laboratoriumwaarden die naar het oordeel van de onderzoeker klinisch significant zijn.

18) Een ziekte, aandoening (medisch of chirurgisch) of hartafwijking waardoor, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt extra risico loopt.

19) Een bekende geschiedenis van misbruik of afhankelijkheid van alcohol, drugs of andere middelen.

20) Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of zwanger willen worden tijdens hun deelname aan het onderzoek.

21) Andere redenen waardoor, naar het oordeel van de onderzoeker of medisch waarnemer, de patiënt ongeschikt is om aan het onderzoek deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 18-03-2021
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: AK002

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2020
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2022
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
EudraCT	EUCTR2019-004391-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04322708
CCMO	NL73100.018.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-06-2022

Datum resultaten gemeld: 05-02-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

18-12-2023