

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken om de werkzaamheid en veiligheid van etrasimod te beoordelen bij onderzoeksdeelnemers met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa

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

De primaire doelstelling is het beoordelen van de werkzaamheid van etrasimod bij toediening gedurende 12 weken wat betreft klinische remissie bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU). De secundaire doelstelling is...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55010

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ELEVATE UC 12 (APD334-302)

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

Met de primaire werkzaamheidseindpunten zal etrasimod versus placebo worden beoordeeld op de volgende gebieden:

- * Het percentage onderzoeksdeelnemers met klinische remissie in week 12

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten zijn:

- * Het percentage onderzoeksdeelnemers met endoscopische verbetering in week 12
- * Het percentage onderzoeksdeelnemers met symptomatische remissie in week 12
- * Het percentage onderzoeksdeelnemers met mucosale genezing in week 12

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 werkzaamheid van etrasimod bij toediening gedurende 12 weken wat betreft klinische remissie bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU). De secundaire doelstelling is het beoordelen van de werkzaamheid van etrasimod bij toediening gedurende 12 weken wat betreft klinische respons, symptomatische respons en remissie, endoscopische veranderingen, corticosteroïdvrije remissie en genezing van de slijmvliezen bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU. De veiligheidsdoelstelling is het beoordelen van de veiligheid op lange termijn van etrasimod na dagelijkse doses van 2 mg gedurende maximaal 12 weken bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van etrasimod 2 mg bij onderzoeksdeelnemers met matig tot ernstig actieve CU. Het onderzoek bestaat uit een keuringsperiode van 28 dagen, een inductiebehandelingsperiode van 12 weken en een vervolgperiode van 4 weken. Aan het einde van de inductiebehandelingsperiode ondergaan de onderzoeksdeelnemers de onderzoeksbeoordelingen van week 12. Na afronding van de onderzoeksprocedures in week 12 en op voorwaarde dat zij aan alle inclusiecriteria voldoen, krijgen alle onderzoeksdeelnemers de gelegenheid om deel te nemen aan een open-label verlengingsonderzoek (OLE, APD334 303).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksdeelnemers die in aanmerking komen voor deelname worden gerandomiseerd (in een verhouding van 2:1) naar dubbelblinde behandeling met ofwel etrasimod (2 mg eenmaal daags) of bijpassende placebo (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 4 mg eenmaal daags. Herhaalde doses van 2 mg zijn geëvalueerd in fase 2-onderzoeken bij onderzoeksdeelnemers met matig to ernstig actieve CU (raadpleeg de huidige editie van de 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 8 bezoeken plaats in 20 weken (4 weken keuring, 12 weken behandeling, 4 weken vervolg). Als de onderzoeksdeelnemer alle bezoeken heeft afgerond, is er in totaal 217 ml bloed afgenomen. De deelnemer moet misschien een röntgenfoto laten maken bij de keuring. 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 (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of vrouwen van 16 tot en met 80 jaar ten tijde van het geven van instemming/toestemming. Inclusie van deelnemers <18 jaar dient alleen te worden uitgevoerd als dit in overeenstemming is met de lokale wet- en regelgeving.
2. In staat schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven of in te stemmen en in staat te voldoen aan het onderzoeksschema van het protocol.
3. Ten minste 3 maanden voorafgaand aan de keuring gediagnosticeerd zijn met CU. De diagnose CU moet zijn bevestigd middels endoscopisch en histologisch bewijs.
4. Actieve CU bevestigd door middel van endoscopie waarbij ≥ 10 cm van het rectum is aangedaan.
Onderzoeksdeelnemers met proctitis alleen bij baseline die voldoen aan de andere inclusie criteria voor opname, inclusief de endoscopische en rectale bloedingcriteria voor matige tot ernstige ziekte, zullen worden beperkt tot 15% van het totale aantal ingeschreven onderzoeksdeelnemers.
5. Matig tot ernstig actieve CU, gedefinieerd als een gemodificeerde Mayo-score (MMS) van 4 tot 9, waaronder een endoscopische score (ES) $\times 2$ en een score voor rectale bloeding (RB-score) $\times 1$.
6. Heeft een controle-colonoscopie ondergaan binnen 12 maanden vóór de baseline om dysplasie uit te sluiten bij onderzoeksdeelnemers met pancolitis met een duur > 8 jaar of onderzoeksdeelnemers met linkszijdige colitis met een duur > 12 jaar. Onderzoeksdeelnemers zonder controle-colonoscopie in de voorafgaande 12 maanden krijgen een colonoscopie bij de keuring (d.w.z. in plaats van de proctosigmoidoscopie bij de keuring). Eventuele adenomateuze poliepen moeten verwijderd zijn vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.
7. Aantoonbare onvoldoende respons op, verlies van respons op of intolerantie

voor ten minste 1 van de volgende therapieën zoals hieronder gedefinieerd:

Conventionele therapie

a. Corticosteroïden

b. Thiopurines

Biologische therapie of behandeling met JAK-remmer

a. Antilichamen tegen tumornecrosefactor-alfa (TNF-*) (bijv. infliximab, adalimumab, golimumab of biosimilars)

b. Anti integrine-antilichamen (bijv. vedolizumab)

c. Anti Interleukine 12/23 antilichamen (bijv. ustekinumab)

d. JAK-remmers (bijv. tofacitinib)

8. Onderzoeksdeelnemers mogen een therapeutische dosis van de volgende geneesmiddelen gebruiken:

* Orale 5 aminosalicylzuurverbindingen op voorwaarde dat de dosis stabiel is geweest gedurende * 2 weken direct voorafgaand aan de randomisatie.

* Orale corticosteroïdentherapie (prednison in een stabiele dosis van * 20 mg/dag, budesonide in een stabiele dosis van * 9 mg/dag of een soortgelijke steroïde) op voorwaarde dat de dosis stabiel is geweest gedurende * 4 weken direct voorafgaand aan het endoscopisch onderzoek bij de keuring.

* Het gebruik van immunosuppressieve middelen zoals orale azathioprine of 6 mercaptopurine moet worden gestaakt * 2 weken voorafgaand aan de randomisatie.

* Probiotica (bijv. Culturelle®, *Saccharomyces boulardii*) op voorwaarde dat de dosis stabiel is geweest gedurende de 2 weken direct voorafgaand aan de randomisatie

Indien recent is gestopt met het gebruik van orale 5

aminosalicylzuurverbindingen of corticosteroïden, moet dit ten minste 2 weken voorafgaand aan de endoscopie waaruit de baseline-MMS wordt bepaald, zijn gebeurd.

9. Adequate hematologische functie gedefinieerd door het aantal witte bloedcellen * $3,5 \times 10^9$ / L met absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9$ / L, aantal lymfocyten * $0,8 \times 10^9$ / L, aantal bloedplaatjes * 100×10^9 / L, en hemoglobine * 8 g / dL

10. Adequate leverfunctie gedefinieerd door een totale bilirubinewaarde * $1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) -bereik en aspartaataminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) -niveaus * $2,0 \times$ ULN. Personen met een geïsoleerd totaal bilirubine en normale AST en ALT gediagnosticeerd met het Gilbertsyndroom kunnen deelnemen

Zie het protocol voor de overige criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ernstige uitgebreide colitis, wat blijkt uit:

* Het oordeel van de arts dat de onderzoeksdeelnemer waarschijnlijk binnen 12 weken na de randomisatie in het ziekenhuis moet worden opgenomen voor medische zorg of chirurgische ingrepen van welke aard dan ook voor CU (bijv. colectomie).

- * Huidige aanwijzingen voor fulminante colitis, toxische megacolon of recente voorgeschiedenis (in de voorafgaande 6 maanden) van toxische megacolon, of darmperforatie.
- * Eerdere totale of subtotale colectomie.
- 2. Diagnose van de ziekte van Crohn of onbepaalde colitis ('indeterminate colitis') of de aanwezigheid of voorgeschiedenis van een fistel die past bij de ziekte van Crohn.
- 3. Diagnose van microscopische colitis, ischemische colitis of infectieuze colitis.
- 4. Ziekenhuisopname vanwege verergering van CU waarvoor intraveneuze (i.v.) steroïden nodig zijn, binnen 12 weken vóór de keuring.
- 5. Positieve test of ontlastingsweek op pathogenen (onderzoek van eitjes en parasieten, bacteriën) of positieve test op Clostridioides difficile-toxine bij de keuring
- 6. Zwangerschap, borstvoeding geven of een positieve uitslag voor * hCG in serum gemeten tijdens de keuring.
- 7. Klinisch relevante neurologische, endocriene, metabole, psychiatrische ziekte, cognitieve stoornis, alcohol-/drugs- misbruik/afhankelijkheid of andere belangrijke systemische ziekten die de uitvoering van het protocol of de interpretatie van het onderzoek bemoeilijken of risico zouden opleveren voor de onderzoeksdeelnemer.
- 8. Heeft een van de volgende aandoeningen of ontvangt behandelingen die de cardiovasculaire functie kunnen beïnvloeden:
Myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte/voorbijgaande ischemische aanval, gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname vereist is of klasse III/IV hartfalen * 6 maanden voorafgaand aan en tijdens de screeningsperiode
Voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads of derdegraads atrioventriculair blok, sick-sinus syndroom of perioden van asystolie gedurende > 3 seconden zonder een functionele pacemaker
Voorgeschiedenis of aanwezigheid van terugkerende symptomatische bradycardie of terugkerende cardiogene syncope
- Screening & W0/D1 voor de randomisatie vitale functies met een hartslag <50 hsm OF systolische bloeddruk <90 mm Hg OF diastolische bloeddruk <55 mm Hg
- Screening en prerandomisatie-ECG op W0/D1 met PR-interval > 200 ms of Fridericia's gecorrigeerde QT-interval * 450 ms bij mannen of * 470 ms bij vrouwen
- Start, stop, verandering of geplande verandering in de dosering van antiaritmica (klasse I tot IV) *1 week voorafgaand aan screening of binnen 1 week voor of na randomisatie
- 9. Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) of geforceerde vitale capaciteit (FVC) < 70% van de voorspelde waarden en FEV1/FVC-ratio < 0,70 bij de keuring.
- 10. Ongecontroleerde diabetes zoals bepaald door hemoglobine A1c (HbA1c) >9% bij screening, of patiënten met diabetes met significante comorbide aandoeningen zoals retinopathie

Zie het protocol voor de overige criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-08-2020
Aantal proefpersonen:	8
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:	03-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
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:	30-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
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	EUCTR2018-003986-33-NL
Ander register	IND 125154
CCMO	NL70301.056.19