

Een Gerandomiseerd, uit 3 delen bestaand fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Dupilumab bij volwassen en adolescente patiënten met eosinofiele oesofagitis

Gepubliceerd: 11-12-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstellingen Dit onderzoek bestaat uit drie delen: deel A en deel B zijn 24 weken durende behandeling, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeksfasen en deel C is een 28 weken durende open-label fase waarin patiënten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55352

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 3, 3-delige studie bij EoE-patiënten

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

allergische slokdarmontsteking, EoE

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dupilumab, EoE, Fase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire eindpunten voor zowel deel A als deel B zijn:

- Percentage van de patiënten dat een piek oesofageaal intra-epitheliaal eosinofiel aantal van ≤ 6 eos/hpf bereikt in week 24
- Absolute verandering in DSQ-score vanaf baseline tot week 24

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten voor zowel deel A als deel B van het onderzoek zijn:

- Absolute verandering in eosinofiele oesofagitis-endoscopische referentiescore (EoE-EREFS) vanaf baseline tot week 24
- Veranderingspercentage in piek oesofageaal intra-epitheliaal eosinofiel aantal (eos/hpf) van baseline tot week 24
- Absolute verandering in EoE histologisch scoringssysteem (EoEHSS) vanaf baseline tot week 24

Andere secundaire eindpunten zijn onder andere:

- Percentage van de patiënten dat een piek oesofageaal intra-epitheliaal eosinofiel aantal van <15 eos/hpf bereikt in week 24
- Percentage van de patiënten dat een piek oesofageaal intra-epitheliaal

eosinofiel aantal van ≤ 1 eos/hpf bereikt in week 24

- Percentage verandering in DSQ vanaf baseline tot week 24
- Normalized Enrichment Scores (NES) voor de relatieve verandering van baseline

tot week 24 in het EoE Diagnostic Panel (EDP) transcriptoom

signatuur

- NES voor de relatieve verandering van baseline tot week 24 in de transcriptoomsignatuur van type 2-ontsteking
- Absolute verandering van baseline tot week 24 in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QOL) zoals gemeten door de EoE impactvragenlijst (EoE-IQ)
- Absolute verandering van baseline tot week 24 in ernst en/of frequentie van EoE-symptomen, anders dan dysfagie
- Proportie van patiënten die reddingsmedicijnen of -procedures ontvangen tijdens de 24 weken durende placebo-gecontroleerde behandelingsperiode
- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van het oesofageale uitzetbaarheidsplateau gemeten door functionele beeldvorming van het lumen, indien verzameld, in week 24.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een chronische, inflammatoire, allergische / immuungemedieerde ziekte van de slokdarm. De ziekte wordt gekenmerkt door lokale eosinofiele ontsteking die leidt tot symptomen van slokdarmdisfunctie. De primaire klinische manifestaties van EoE bij zowel volwassenen als kinderen ouder dan 10 jaar zijn dysfagie en voedselinvloed. Deze symptomen leiden tot een aanzienlijk verminderde kwaliteit van leven (QOL).

Groeiend bewijs suggereert dat een Type 2 cytokine-gemedieerde immuunrespons een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van EoE. Er wordt gedacht dat dit komt door chronische eosinofiel-, mestcel-, T-cel- en lymfocyten-geïnduceerde ontsteking teweeg te brengen via cytokinen waarvan bekend is dat ze eosinofiele accumulatie in de slokdarm kunnen reguleren, zoals interleukine (IL) -4, IL-5, IL-13 en eotaxine-1, -2 en -3.

Huidige therapeutische benaderingen omvatten chronische eliminatie via het dieet, ingenomen corticosteroïden met topicale formulering (niet goedgekeurd voor de behandeling van EoE buiten de Europese Unie [EU]) en slokdarmverwijding. Nood-endoscopie voor langdurige en / of pijnlijke voedselimpactie is geassocieerd met een risico op ernstig slokdarmletsel en verandert de onderliggende pathogenese of progressie van de ziekte niet. Hoewel ingeslikte lokale corticosteroïden in klinisch onderzoek zijn gerapporteerd om gedeeltelijke klinische responsen en histologische remissie te induceren, zijn ze niet uniform effectief en kunnen ze worden geassocieerd met schimmelinfecties en ziekterecidief na stopzetting.

Dupilumab is een menselijk monoklonaal immunoglobuline G4 (IgG4) antilichaam (Ab) dat IL-4 en IL-13 signalering remt door specifiek te binden aan de IL-4 receptor alfa (IL-4R α) subeenheid gedeeld door de IL-4 en IL-13 receptorcomplexen. Het blokkeren van IL-4R α met dupilumab remt IL-4 en IL-13 Type 2 cytokine-geïnduceerde responsen, waaronder de afgifte van pro-inflammatoire cytokines, chemokines en IgE. Bovendien laten preklinische gegevens zien dat behandeling met dupilumab infiltratie van eosinofielen in weefsels voorkomt. Om deze redenen werd dupilumab geëvalueerd in volwassen patiënten met EoE in een fase 2, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek (R668-EE-1324), waarbij substantiële verbeteringen werden aangetoond in klinische, histologische en endoscopische aspecten van de ziekte. Dupilumab werd goed verdragen door de studie, met veiligheidsgegevens in het algemeen consistent met andere dupilumabstudies bij AD-patiënten en geen specifiek veiligheidssignaal geassocieerd met gebruik in de EoE-patiëntenpopulatie. De resultaten ondersteunen de fase 3-evaluatie van dupilumab in EoE.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Dit onderzoek bestaat uit drie delen: deel A en deel B zijn 24 weken durende behandeling, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeksfasen en deel C is een 28 weken durende open-label fase waarin patiënten uit deel A en deel B worden ingeschreven.

De primaire doelstellingen per onderzoeksdeel zijn:

Deel A

Het bepalen van het behandel-effect van dupilumab vergeleken met placebo bij volwassenen en adolescenten met EoE na 24 weken behandeling, beoordeeld aan de hand van histologische en klinische maten en ter informatie/bevestiging van de definitieve bepaling van de steekproefgrootte voor deel B.

Opmerking: patiënten die deelnemen aan deel A, mogen niet deelnemen aan deel B.

Deel B

Het aantonen van de werkzaamheid van de behandeling met dupilumab vergeleken met placebo bij volwassenen en adolescenten met EoE na 24 weken behandeling, beoordeeld aan de hand van histologische en klinische maten.

Deel C

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met dupilumab bij volwassenen en adolescenten met EoE na maximaal 52 weken behandeling, beoordeeld aan de hand van histologische en klinische maten.

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van een behandeling met dupilumab van maximaal 52 weken bij volwassenen en adolescenten met EoE
- Het onderzoeken van de relatie tussen de concentratie van dupilumab en de respons bij volwassenen en adolescenten met EoE, gebruik makend van beschrijvende analyses
- Om de effecten van dupilumab op transcriptomische signaturen geassocieerd met EoE en type 2 ontsteking te evalueren
- Om de werkzaamheid aan te tonen van behandeling met dupilumab in vergelijking met placebo na 24 weken en 52 weken behandeling bij volwassen en adolescent patiënten met EoE die eerder ingeslikte lokale corticosteroïden hebben gekregen.

Onderzoeksopzet

Deel A

Screening (tot maximaal 12 weken)

Na het verkrijgen van geïnformeerde toestemming/goedkeuring, wordt in eerste instantie bij bezoek 1 beoordeeld of patiënten in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek.

Deelnemers aan het onderzoek moeten een bevestigde diagnose van EoE hebben, die kan worden vastgesteld met een eerder bipt of met bipten die tijdens de screeningsperiode zijn afgenomen.

Alle patiënten die voldoen aan de klinische en laboratorium geschiktheidscriteria, ondergaan bij bezoek 2 een endoscopie met biopsieën voor het vaststellen van een baseline referentiemaat. Voor patiënten zonder een eerder bipt zullen de bipten van bezoek 2 zowel dienen als bevestiging van de EoE-diagnose en als baseline referentiemaat. Alle bipten die tijdens dit onderzoek worden afgenomen zullen worden beoordeeld door pathologen, die geblindeerd zullen zijn voor de behandeltoewijzing, in een centraal pathologisch laboratorium.

Bij bezoek 2 krijgen patiënten een elektronisch dagboek (eDiary) om dagelijks de symptomen van dysfagie vast te leggen.

Randomisatie

Tijdens het baselinebezoek (bezoek 3) zullen patiënten die blijven voldoen aan de geschiktheidscriteria starten met de dubbelblinde behandelperiode van 24 weken en gerandomiseerd worden in een 1:1-verhouding naar 300 mg dupilumab of

placebo, een keer per week (QW) subcutaan (SC) toegediend.

Dubbelblinde behandelperiode (24 weken)

De co-primaire eindpunten worden in week 24 beoordeeld, één week na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tijdens de dubbelblinde behandelperiode, ter informatie/bevestiging van de definitieve bepaling van de steekproefgrootte voor deel B.

Aan het einde van het dubbelblinde behandelbezoek (week 24) zullen patiënten uit deel A die in aanmerking komen voor deelname starten met een open-label-behandelperiode van 28 weken (deel C). Patiënten die niet deelnemen aan deel C starten met een opvolgingsperiode van 12 weken.

Patiënten die deelnemen aan deel A, komen niet in aanmerking voor deelname aan deel B.

Deel B

De inschrijving voor deel B begint meteen nadat de laatste patiënt is ingeschreven voor deel A.

Screening (tot maximaal 12 weken)

De screeningsprocedures voor deel B zijn identiek aan die hierboven beschreven zijn voor deel A.

Randomisatie

Tijdens het baselinebezoek (bezoek 3) zullen patiënten, die blijven voldoen aan de geschiktheidscriteria, starten met de dubbelblinde behandelperiode van 24 weken en gerandomiseerd worden in een 1:1:1-verhouding naar 300 mg dupilumab QW, 300 mg dupilumab een keer in de twee weken (Q2W) of placebo, SC toegediend.

Dubbelblinde behandelperiode (24 weken)

De procedures voor deel B zijn identiek aan die voor deel A.

Aan het einde van het dubbelblinde behandelbezoek (week 24) zullen patiënten uit deel B die in aanmerking komen voor deelname starten met een 28 weken durende verlengde actieve behandelingsperiode (deel C). Patiënten die niet deelnemen aan deel C starten met een opvolgingsperiode van 12 weken.

Deel C (28 weken verlengde actieve behandelingsperiode)

Aan het einde van het dubbelblinde behandelingsbezoek (week 24) kunnen in aanmerking komende patiënten uit deel A en deel B een verlengde actieve behandelingsperiode van 28 weken ingaan waarbij alle patiënten actieve behandeling met dupilumab krijgen, maar alleen patiënten in deel B geblindeerd worden voor behandeling in deel C.

Patiënten uit deel A die zijn gerandomiseerd naar placebo tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode zullen dupilumab 300 mg QW ontvangen tijdens deel C. Patiënten uit deel A die zijn gerandomiseerd naar dupilumab 300 mg QW zullen gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode dupilumab blijven ontvangen 300 mg QW tijdens deel C.

Patiënten uit deel B die zijn gerandomiseerd naar placebo tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 tot dupilumab 300 mg QW of dupilumab 300 mg Q2W.

Patiënten gerandomiseerd naar dupilumab 300 mg Q2W ontvangen ook bijpassende placebo toegediend (Q2W) afgewisseld met doses dupilumab, zodat de injectiefrequentie overeenkomt met de andere groep voor het blinderen van de

regimes. Alle andere patiënten zullen hetzelfde dupilumab-doseringsschema volgen als waarvoor ze tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode zijn gerandomiseerd.

Noodbehandeling

Indien medisch gezien noodzakelijk, zijn noodmedicatie (systemische en/of orale topische corticosteroïden) of nood oesofageale dilatatie toegestaan bij onderzoekspatiënten in delen A, B en C. Een endoscopie met biopsieën zal uitgevoerd worden vóór het starten van de noodbehandeling. Patiënten die een noodbehandeling krijgen mogen het onderzoeksgeneesmiddel blijven krijgen. Ze blijven geblindeerd en zullen gevraagd worden om terug te komen naar de kliniek voor alle overige onderzoeksbehandelbezoeken en aan alle onderzoeksbeoordelingen deelnemen, volgens het schema. Maar ze zullen geen ingeplande endoscopieën/biopsieën ondergaan na de datum van de noodbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Patiënten zullen gerandomiseerd worden in een 1:1-verhouding naar 300 mg dupilumab of placebo, een keer per week (QW) subcutaan (SC) toegediend. Deel B Patiënten zullen gerandomiseerd worden in een 1:1:1-verhouding naar 300 mg dupilumab QW, 300 mg dupilumab een keer in de twee weken (Q2W) of placebo, SC toegediend. Deel C Patiënten uit deel A die zijn gerandomiseerd naar placebo tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode zullen dupilumab 300 mg QW ontvangen tijdens deel C. Patiënten uit deel A die zijn gerandomiseerd naar dupilumab 300 mg QW zullen gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode dupilumab blijven ontvangen 300 mg QW tijdens deel C. Patiënten uit deel B die zijn gerandomiseerd naar placebo tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 tot dupilumab 300 mg QW of dupilumab 300 mg Q2W. Patiënten gerandomiseerd naar dupilumab 300 mg Q2W ontvangen ook bijpassende placebo toegediend (Q2W) afgewisseld met doses dupilumab, zodat de injectiefrequentie overeenkomt met de andere groep voor het blinderen van de regimes. Alle andere patiënten zullen hetzelfde dupilumab-doseringsschema volgen als waarvoor ze tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode zijn gerandomiseerd.

Inschatting van belasting en risico

-Extra bezoeken aan het ziekenhuis, extra fysieke tests ondergaan, waaronder een test voor HIV, hepatitis, tuberculosis en zwangerschap.

-Mogelijk uitslag of oppervlakkige irritatie van de huid door de ECG-stickers.

-Het laten uitvoeren van biopsie kan pijn, bloeditstoringen, bloedingen, roodheid, lage bloeddruk, zwelling en/of een infectie op de biopsielocatie veroorzaken. Er kan een allergische reactie op de verdoving plaatsvinden. Op de biopsieplek kan zich een litteken vormen.

-In totaal zal 270 ml bloed worden afgenomen. Deze hoeveelheid zal geen

problemen geven (ter vergelijking: een bloeddonatie houdt in dat elke keer 500 ml bloed wordt afgenomen). Mogelijke bijwerkingen van bloedafnames of biopsieën zijn flauwvallen, kneuzingen, pijnlijke plek en gevoelige plek ter hoogte van de injectieplaats en in zeldzame gevallen, een infectie.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Een gedocumenteerde diagnose van EoE op een endoscopisch biopt vóór de screening, zoals aangetoond met een intra-epitheliale eosinofiele infiltratie

(piekcel aantal van ≥ 15 eosinofielen/high power field [eos/hpf]) van op zijn minst één oesofageaal gebied en uitgevoerd na op zijn minst 8 weken behandeling met een hoge dosis protonpompremmers (proton pump inhibitor, PPI). Als de patiënt stopt met de PPI-behandeling moet de biopsie uitgevoerd zijn binnen 2 weken na de datum van stoppen.

Als er geen eerdere (historisch) endoscopische biopsiemeting dat voldoet aan deze criteria beschikbaar is (of er is geen eerder biopt beschikbaar), zullen patiënten die aan de andere laboratorische geschiktheidscriteria voldoen een behandeling ondergaan met een hoge dosis PPI gedurende op zijn minst 8 weken tijdens de screeningsperiode, vóór hun baseline endoscopie/biopsieën.

- Baseline endoscopische biopsien met een manifestatie op een centrale lezing van intra-epitheliale eosinofiele infiltratie (piekcel aantal ≥ 15 eos/hpf) bij op zijn minst 2 van de 3 biopsien van de oesofageale gebieden (proximaal, mid of distaal)
- Voorgeschiedenis (volgens patiëntverslagen) van een gemiddelde van op zijn minst 2 dysfagie-episoden (bij innamen van vast voedsel) per week in de 4 weken voorafgaand aan de screening
- Op zijn minst 4 dysfagie-episoden in de 2 weken vóór de baseline, gedocumenteerd middels het eDiary, waarvoor bij op zijn minst 2 episoden vloeistoffen, hoesten of kokhalzen, braken of medische zorg nodig is voor verlichting
- Heeft op zijn minst op 11 van de 14 dagen de vragenlijst voor dysfagiesymptomen (Dysphagia Symptom Questionnaire, DSQ) ingevuld op het eDiary, in de 2 weken voorafgaand aan het baselinebezoek (bezoek 3)
- Baseline DSQ-score ≥ 10

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Lichaamsgewicht ≤ 40 kg
 - Eerdere deelname aan een klinisch onderzoek met dupilumab of eerdere of huidige behandeling met dupilumab
 - Start met een dieet waarbij voedsel wordt uitgebannen of het opnieuw introduceren van eerder uitgebannen voedselgroepen in de 6 weken voorafgaand aan de screening. Patiënten met een dieet waarbij voedsel wordt uitgebannen moeten hetzelfde dieet blijven volgen gedurende het onderzoek.
 - Andere oorzaken van oesofageale eosinofilie of de volgende aandoeningen: hypereosinofilisch syndroom en eosinofiele granulomatose met polyangiitis (Churg-Strauss syndroom)
- Opmerking: patiënten met eosinofiele gastro-enteritis komen in aanmerking voor deelname mits ze voldoen aan de andere geschiktheidscriteria.
- Actieve helicobacter pylori infectie
 - Voorgeschiedenis van achalasie, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, coeliakie en eerdere oesofageale chirurgie
 - Een oesofageale vernauwing waar geen standaard, diagnostisch, 9 tot 10 mm

endoscoop doorheen komt of een ernstige oesofageale vernauwing waarvoor dilatatie bij de screening noodzakelijk is

- Voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen of oesofageale varices

Behandeling met orale topische corticosteroïden binnen 8 weken vóór de baseline

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:	08-01-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dupilumab
Generieke naam:	Dupixent

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
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	EUCTR2018-000844-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03633617
CCMO	NL67187.018.18

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 18-01-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900

URL result

Type

ext

Naam

urldefense.com

URL

Type

ext

Naam

www.clinicaltrialsregister.eu

URL