

Gecombineerd fase 2b/3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid van filgotinib evalueert bij de inductie en het behoud van remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa.

Gepubliceerd: 16-08-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De algemene doelstelling van het onderzoek is het evalueren van het effect van behandeling met filgotinib op de inductie en het behoud van remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (CU). Proefpersonen die biologisch...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47588

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-418-3898

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis ulcerosa, zweervorming van de dikke darm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Filgotinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheid wordt beoordeeld aan de hand van EBS-remissie, gedefinieerd als een endoscopische subscore (gebaseerd op centrale aflezing) van 0 of 1 (refererend aan de Mayo-score), rectaal bloeden subscore van 0 en ten minste een vermindering van 1 punt in stoelgangfrequentie ten opzichte van de uitgangswaarde om een subscore te bereiken van 0 of 1.

Secundaire uitkomstmaten

De werkzaamheid wordt ook beoordeeld aan de hand van de volledige MCS bestaande uit 4 subscores (stoelgangfrequentie, rectale bloeding, endoscopische bevindingen en PGA), variërend van 0 tot 12. Beoordelingen tijdens bezoeken zonder endoscopie kunnen de gedeeltelijke MCS gebruiken die alle componenten omvat behalve de flexibele sigmoïdoscopie/colonoscopie. De Geboes histologische remissie wordt beoordeeld aan de hand van de Geboes histologische scores bestaande uit 6 verschillende gradaties voor evaluatie van de ernst van de aandoening bij colitis ulcerosa.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis Ulcerosa (CU) is een chronische, intermittente, terugkerende ziekte gekenmerkt door ontsteking van de mucosa van het colon, die zich beperkt tot het colon en het rectum. De ziekte is gekenmerkt door zijn start in het rectum en mogelijke proximale uitbreiding in het colon volgens een onderbroken patroon. Het hele colon kan betrokken zijn (pan-colitis), het linker colon, of er kan enkel een recto-sigmoidale ziekte zijn. Het voorkomen van de 3 fenotypes is gelijk verdeeld. In de Verenigde Staten (VS) is de prevalentie van CA geschat op 238 per 100,000 volwassenen {Kappelman et al 2007}. Europa heeft de hoogst gerapporteerde prevalentie voor inflammatoire darmziektes (IBD; 505 per 100,000 personen voor CU en 322 voor de ziekte van Crohn [CD]). De incidentie en prevalentie van inflammatoire darmziekten (IBD) stijgen globaal. De kenmerkende symptomen van de ziekte zijn bloederige diarree, rectale urgentie en een continue neiging tot het ontlasten van de darmen. Het klinisch verloop is gekenmerkt door remissies afgewisseld met periodes van actieve ziekte. Colitis ulcerosa kan ook geassocieerd gaan met manifestaties buiten de darmen zoals oogletsels, huidletsels, ontsteking van de gewrichten, en primaire scleroserende cholangitis. De exacte pathofysiologie is niet gekend, maar een combinatie van genetische voorbeschiktheid en omgevingsfactoren blijken mee bij te dragen tot een verstoorde immuun response in deze patiënten {Rutgeerts et al 2005}.

Naast de buikpijn en regelmatige bloederige stoelgang die een impact heeft op de dagelijkse activiteiten en de levenskwaliteit voor patiënten met CU, zorgt de ziekte ook voor een verhoogde kans op colorectale kanker door chronische ontsteking geassocieerd met de ziekte {Velayos et al 2006}. Als de ziekte slecht onder controle is, neemt de kans om colorectale kanker te ontwikkelen toe over tijd. Tien jaar na diagnose, is de cumulatieve kans op het ontwikkelen van colorectale kanker 2%, deze neemt toe tot 18% na 30 jaar. Het risico van een CU patiënt op het ontwikkelen van colorectale kanker is 23 keer hoger vergeleken met de algemene populatie {Triantafyllidis et al 2009}. CU is dus een ernstige, levensbedreigende ziekte waarvoor nieuwe behandelingen nodig zijn om het ontstekingsproces te onderbreken en om ziekte progressie en het risico op colon kanker te voorkomen.

De behandeling van CU is afhankelijk van de ernst en de locatie van de ziekte. Het doel van de behandeling is om de levenskwaliteit te verbeteren, het levenslang gebruik van corticosteroïden en het kankerrisico te verminderen. Een milde tot matige distale colitis kan behandeld worden met orale aminosalicylaten, topicale mesalamine, of topische steroïden {Kornbluth et al 2010}.

Voor een matige ziekte kunnen orale corticosteroïden, en immunomodulatoren zoals azathioprine and 6-mercaptopurine (6-MP) gebruikt worden {Danese et al 2011}.

Voor een meer matige tot ernstige ziekte, worden patiënten vaak behandeld met tumor necrosis factor-alpha (TNF*) en infusie of injectie van antagonisten zoals infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), en golimumab (Simponi®). Vedolizumab (Entyvio®), een injecteerbaar integrine $\alpha 4\beta 7$ monoclonaal antilichaam, is ook goedgekeurd voor matige tot meer ernstige actieve ziekte.

Ustekinumab (Stelara®, CANTO 1275; een IL-12 en IL-23 monoclonaal antilichaam), tofacitinib (CP-690,550; JAK1 en JAK3 inhibitor), etrolizumab (PRO145223; monoclonaal antilichaam gericht tegen de $\beta 7$ subunit van de heterodimere integrines $\alpha 4\beta 7$ en $\alpha E\beta 7$), en ozanimod (RPC1063; selectieve S1P1 and S1P5 receptor agonist) worden tegenwoordig getest in fase 3 klinische studies. Ondanks verschillende klassen van behandelingsmogelijkheden voor patiënten met CU, blijft er een *unmet medical need*, vooral voor de behandeling van matige tot ernstige actieve ziekte. Middelen met een nieuw werkingsmechanisme die zich richten op de inflammatoire cascade, met orale dosering en met aanvaardbare immunomodulatorische en hematologische effecten, blijven de meest belovende optie om te voldoen aan de on vervulde behoeften.

Doel van het onderzoek

De algemene doelstelling van het onderzoek is het evalueren van het effect van behandeling met filgotinib op de inductie en het behoud van remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (CU). Proefpersonen die biologisch-naïef en biologisch-ervaren zijn zullen ingedeeld worden in respectievelijk cohort A en B. Toewijzing van behandeling zal binnen elke Cohort gerandomiseerd worden.

Onderzoeksopzet

Deze onderzoeken zijn gecombineerde fase 2b/3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken die de werkzaamheid en veiligheid van filgotinib evalueren bij de inductie en het behoud van remissie bij proefpersonen met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa.

Deze onderzoeken omvatten:

- * Screening (dag -30 tot -1)
- * Randomisatie (dag 1)
- * Geblindeerde inductieonderzoeken (dag 1 tot week 11)
 - * - Beoordeling van doeltreffendheid in cohort A en cohort B in week 10:
 - * *In week 10, MCS om de MSC-respons of EBS-remissie te beoordelen
 - * - Geblindeerde overbruggingsfase (week 10 tot 11): toediening zal tot het einde van week 10 geblindeerd doorgaan tot herrandomisatie in week 11
- * Herrandomisatie (week 11)
 - * - Proefpersonen in cohort A en cohort B die het inductieonderzoek voltooien en óf EBS-remissie óf een MCS-respons bereiken in week 10, worden opnieuw

gerandomiseerd in het remissiebehoudonderzoek in week 11

- * - Proefpersonen die EBS-remissie noch een MCS-respons bereiken in week 10, hebben de optie om deel te nemen aan een apart langlopend uitbreidingsonderzoek (Long-term Extension, LTE) (GS-US-418-3899)

- * Geblindeerd remissiebehoudonderzoek (week 11 tot 58)

- * Veiligheidsbeoordelingen na de behandeling (post-treatment, PTx):

- * - Proefpersonen die niet willen deelnemen aan het LTE-onderzoek (GS-US-418-3899) komen 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel terug voor PTx-veiligheidsbeoordelingen

- Proefpersonen die alle procedures van het 58 weken durende onderzoek volgens protocol voltooien, inclusief de endoscopie, wordt de mogelijkheid geboden om verder te gaan met een LTE-onderzoek (GS-US-418-3899)

- * - Proefpersonen die in aanmerking komen en ervoor kiezen om deel te nemen aan het LTE-onderzoek (GS-US-418-3899), kunnen doorgaan met dit onderzoek zonder PTx-veiligheidsbeoordelingen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelregime (cohorten A en B inductieonderzoeken) Proefpersonen worden op basis van de geschiktheidscriteria van het protocol geselecteerd voor deelname in óf cohort A óf cohort B. Proefpersonen die aan de geschiktheidscriteria volgens protocol voldoen, zullen toegewezen worden aan het respectievelijke cohort en vervolgens blind gerandomiseerd worden met een 2:2:1 ratio naar 1 van 3 behandelingen op de volgende manier: - Behandelingsgroep 1 (n = 260): filgotinib 200 mg en overeenkomstige placebo (placebo-to-match, PTM) filgotinib 100 mg, eenmaal daags - Behandelingsgroep 2 (n = 260): filgotinib 100 mg en PTM filgotinib 200 mg, eenmaal daags - Behandelingsgroep 3 (n = 130): PTM filgotinib 200 mg en PTM filgotinib 100 mg, eenmaal daags NB: mannen uit de Verenigde Staten bij wie niet ten minste 2 regimes met een biological (een tumornecrosefactor-alfa-antagonist [TNF>-antagonist] en vedolizumab) gefaald hebben, worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar óf filgotinib 100 mg óf de overeenstemmende placebo.

Inschatting van belasting en risico

U kan een overzicht van de risico's van Filgotinib vinden in het ICF in de risico sectie.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333

Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

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)

Voornaamste inclusiecriteria (cohorten A en B):

Alle proefpersonen moeten aan alle volgende criteria voldoen om deel te nemen aan de cohort A of B inductieonderzoeken.

* Mannen of niet zwangere, niet-borstvoeding gevende vrouwen, tussen 18 en 75 jaar oud, inclusief, gebaseerd op de datum van het screeningbezoek.

* Gedocumenteerde diagnose van colitis ulcerosa van ten minste 6 maanden EN met een minimum omvang van de aandoening van 15 cm vanaf de anus. Bij de documentatie moet op de volgende manier endoscopisch en histopathologisch bewijs van colitis ulcerosa bijgevoegd worden:

a) De criteria voor documentatie van colitis ulcerosa gebaseerd op endoscopie zal een medisch dossier zijn, of een ileocolonoscopie (volledige colonoscopie met de intubatie van het terminale ileum) rapport gedateerd * 6 maanden vóór deelname, dat kenmerken indiceert die overeenkomen met colitis ulcerosa, vastgesteld door de arts die de procedure uitvoert.

b) De criteria van documentatie van colitis ulcerosa gebaseerd op histopathologie zal een medisch dossier zijn, of een histopathologisch rapport dat kenmerken indiceert die

overeenkomen met colitis ulcerosa zoals vastgesteld door de patholoog.

* Een colonoscopie ter inspectie is vereist tijdens de screening bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van colitis ulcerosa van 8 jaar of meer als er in de voorgaande 24 maanden geen colonoscopie is uitgevoerd.

* Milde tot ernstige actieve colitis ulcerosa zoals vastgesteld met een centraal afgelezen endoscopiescore * 2, een rectaal bloeden score * 1, een stoelgangfrequentiescore * 1 en PGA van * 2 zoals vastgesteld door het Mayo Clinic-scoresysteem met endoscopie die plaatsvindt tijdens de screening; totale score moet tussen 6 en 12 zijn, inclusief.

* Mogen de volgende geneesmiddelen krijgen (proefpersonen die deze behandelingen krijgen, moeten bereid zijn om op de aangegeven tijd op een stabiele dosis te blijven):

a) Oraal 5-aminosalicylaat (5-ASA) samenstellingen op voorwaarde dat de voorgeschreven dosis ten minste 4 weken voor randomisatie stabiel is; de dosis moet de eerste 10 weken na randomisatie stabiel blijven.

b) Azathioprine, 6-MP of MTX op voorwaarde dat de voorgeschreven dosis 4 weken voor randomisatie stabiel is; de dosis moet de eerste 10 weken na randomisatie stabiel blijven.

c) Orale behandeling met corticosteroïden (prednison voorgeschreven in een stabiele dosis * 30 mg/dag of budesonide voorgeschreven in een stabiele dosis van * 9 mg/dag) op de voorwaarde dat de voorgeschreven dosis 2 weken voor randomisatie stabiel is; de dosis moet stabiel blijven tijdens de eerste 14 weken na randomisatie ;Cohort A (-biologisch Naïeve) inductieonderzoek

Voornaamste inclusiecriteria, ALLEEN cohort A

Proefpersonen moeten aan alle volgende aanvullende criteria voldoen om geschikt te worden bevonden voor deelname aan het cohort A inductieonderzoek.

* Toonde eerder een onvoldoende klinische respons, verlies van respons op of intolerantie voor ten minste één van de volgende agentia (afhankelijk van behandelingsaanbevelingen/-richtlijnen in huidig land):

a) Corticosteroïden

i) De ziekte is actief ondanks een voorgeschiedenis van ten minste een inductieregime van een dosis gelijk aan orale prednison 30 mg dagelijks gedurende 2 weken of intraveneus (IV) gedurende 1 week, OF

ii) Twee mislukte pogingen om steroïden af te bouwen naar een dosis gelijk aan prednison 10 mg dagelijks, OF

iii) Voorgeschiedenis van steroïdenintolerantie inclusief maar niet beperkt tot het syndroom van Cushing, osteopenie/osteoporose, hyperglycemie, slapeloosheid, ernstige infecties, depressie, allergische reacties, stemmingsstoornissen of elke andere aandoening die heeft bijgedragen aan beëindiging van het gebruik van het agens

b) Immunomodulatoren

i) De ziekte is actief ondanks een voorgeschiedenis van ten minste een regime van 12 weken van orale azathioprine (* 2 mg/kg/dag) of 6-MP (* 1 mg/kg/dag) of MTX (25 mg subcutaan [SC] of intramusculair [IM] per week voor inductie en * 15 mg IM per week voor onderhoud) OF

ii) Voorgeschiedenis van intolerantie voor ten minste één immunomodulator inclusief maar niet beperkt tot ernstige infecties, hepatotoxiciteit, cytopenie, pancreatitis, thiopurine methyltransferase (TPMT) genetische mutatie, allergische reacties of elke andere aandoening die heeft bijgedragen aan beëindiging van het gebruik van het agens ;Cohort B (biologische-Ervaren) inductieonderzoek

Voornaamste Inclusiecriteria, ALLEEN cohort B

* Toonde eerder een onvoldoende klinische respons, verlies van respons op of intolerantie voor ten minste één van de volgende agentia (afhankelijk van behandelingsaanbevelingen/-richtlijnen in huidig land):

a) TNF- α -antagonisten

i) Infliximab: Minimaal inductieregime van 5 mg/kg in week 0, 2 en 6 (in de Europese Unie (EU), behandelingsduur van 14 weken)

ii) Adalimumab: een 8 weken durend inductieregime bestaande uit 160 mg (vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) op dag 1, gevolgd door een tweede dosis 2 weken later (dag 15) van 80 mg en een dosis van 40 mg 2 weken later (dag 29), gevolgd door een dosis van 40 mg om de andere week tot week 8 (dag 57)

iii) Golimumab: een minimale inductieduur van 6 weken (12 weken in de EU) is vereist voor golimumab en omvat een injectie van 200 mg SC in week 0, gevolgd door 100 mg in week 2 en vervolgens 100 mg elke 4 weken OF

iv) Terugkeer van symptomen gedurende de onderhoudstherapie met de hierboven genoemde middelen OF

V) Voorgeschiedenis van intolerantie voor een TNF- α -antagonist, inclusief maar niet beperkt tot ernstige infecties, hepatotoxiciteit, hartfalen, allergische reacties of een andere aandoening die heeft bijgedragen aan de stopzetting van het middel

b) Vedolizumab

i) De ziekte is actief ondanks een voorgeschiedenis van ten minste een 14 weken durend (10 weken in de EU) inductieregime van vedolizumab bestaande uit 300 mg IV in week 0, 2 en 6 OF

ii) Voorgeschiedenis van intolerantie voor vedolizumab, inclusief maar niet beperkt tot ernstige infecties, hepatotoxiciteit, cytopenie, allergische reacties of een andere aandoening die heeft bijgedragen aan de stopzetting van het middel ;Remissiebehoudonderzoek

Belangrijkste inclusiecriteria

* Voltooing van inductieonderzoek in cohort A of cohort B met MCS-respons of EBS-remissie gebaseerd op de beoordelingen in week 10

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voornaamste exclusiecriteria (cohorten A en B):

* Mag niet de Ziekte van Crohn hebben, onbepaalde colitis, ischemische colitis, fulminante colitis, ulceratieve proctitis of toxisch megacolon

* Mag geen actieve tuberculose (tb) hebben of een voorgeschiedenis van latente tb die niet behandeld is

* Mag geen verboden co-medicaties gebruiken zoals beschreven in protocol. ;Cohort A (-biologisch Naïeve) inductieonderzoek

Voornaamste exclusiecriteria, ALLEEN cohort A

* Geen eerder of huidig gebruik van TNF- α -antagonisten inclusief (maar niet beperkt tot) infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab of biosimilar agentia, op enig moment

* Geen eerder of huidig gebruik van vedolizumab, op enig moment ;Cohort B (biologische-Ervaren) inductieonderzoek

Voornaamste exclusiecriteria, ALLEEN cohort B

* Mag * 8 weken voorafgaand aan de screening geen TNF-*-antagonist of vedolizumab hebben gebruikt, of geen andere biologisch geneesmiddel * 8 weken voorafgaand aan de screening of binnen 5 keer de halfwaardetijd van het biologisch geneesmiddel voorafgaand aan de screening, welke het langst is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-07-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Filgotinib
Generieke naam:	Filgotinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2016-001392-78-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02914522
CCMO	NL58867.041.16