

EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN ETROLIZUMAB ALS EEN INDUCTIE- EN ONDERHOUDSBEHANDELING VOOR PATIËNTEN MET MATIG TOT ERNSTIG ACTIEVE ZIEKTE VAN CROHN

Gepubliceerd: 02-04-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Inductiefase (IP)* Het onafhankelijk evalueren van de werkzaamheid van etrolizumab dosisregimes vergeleken met placebo bij het induceren van klinische remissie en endoscopische verbetering aan het einde van de inductiefase (week 14)Onderhoudsfase (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47704

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ETRO-GA29144

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

1 - EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER OND ...
15-06-2025

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, Inflammatoir darm aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Etrolizumab, inflammatoire darm aandoening, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid voor buiten de US:

Inductie fase

- Klinische remissie in week 14
- Endoscopische verbetering in week 14

Onderhoudsfase

- Klinische remissie in week 66, bij patiënten die een CDAI-70-reactie bereiken op week 14
- Endoscopische verbetering in week 66

Secundaire uitkomstmaten

Inductiefase

- a, Klinische remissie in week 6
- b, SES CD *4 (*2 voor ileumpatiënten), zonder segment met een subcategorie score > 1, in week 14
- c, verandering in CD-tekenen en symptomen van baseline tot week 14 als

beoordeeld door de CD-PRO / SS-schaal

Onderhoudsfase

a, Klinische remissie in week 66 bij patiënten die klinisch bereikten

remissie in week 14

b, Corticosteroïde-vrije klinische remissie in week 66 bij patiënten die corticosteroïden kregen bij de basislijn

c, endoscopische verbetering in week 66 bij patiënten die dit hebben endoscopische verbetering in week 14 hebben bereikt.

d, SES CD *4 (*2 voor ileumpatiënten), zonder segment met a subcategorie score > 1, in week 66

e, Duurzame klinische remissie

f, Corticosteroïde-vrije klinische remissie gedurende 24 weken in week 66 bij patiënten die corticosteroïden kregen bij de basislijn

g, Verandering in CD-tekenen en symptomen van baseline tot Week 66 als beoordeeld door de CD-PRO / SS-schaal

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tot nu toe kan CD niet worden genezen. De behandeldoelstellingen voor CD zijn het bereiken en handhaven van verbetering van symptomen, bereiken van genezing van slijmvlies, vermijden van operatie en verbeteren van kwaliteit van leven. Etrolizumab, een subcutaan toegediend mAb, is een nieuw anti-integrine dat in tegenstelling tot vedolizumab zowel de $\alpha 4\beta 7$ - als $\alpha E\beta 7$ -receptoren aanvalt die respectievelijk verplaatsing en behoud van T-cel subgroepen in het darmslijmvlies reguleren. Zo biedt etrolizumab mogelijk een bijkomend therapeutisch effect bij CD via een tweeledig werkingsmechanisme (MOA), zonder

3 - EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER OND ...

15-06-2025

algehele immunosuppressie.

Doel van het onderzoek

Inductiefase (IP)

* Het onafhankelijk evalueren van de werkzaamheid van etrolizumab dosisregimes vergeleken met placebo bij het induceren van klinische remissie en endoscopische verbetering aan het einde van de inductiefase (week 14)

Onderhoudsfase (MP)

* Het onafhankelijk evalueren van de werkzaamheid van etrolizumab vergeleken met placebo bij het bereiken van klinische remissie en endoscopische verbetering na 1 jaar onderhoudsbehandeling (week 66), voor patiënten met een Crohn's Disease Activity Index (CDAI) 70-respons (gedefinieerd als een afname van minste 70 punten ten opzichte van baseline CDAI) op week 14

veiligheidsdoelen

* Om de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van etrolizumab te evalueren in vergelijking met placebo tijdens inductie- en onderhoudsfasen van de therapie
Evalueer in IP de werkzaamheid van etrolizumab vergeleken met placebo:

* bij het bereiken van klinische remissie in week 6

* bij het bereiken van een SES-CD *4, zonder segment met een score van de subcategorie die > 1 is, in week 14

* bij het bereiken van een vermindering van CD-tekenen en symptomen
Evalueer in MP de werkzaamheid van etrolizumab vergeleken met placebo:

* bij het behouden van klinische remissie in week 66 voor patiënten die in week 14 klinische remissie bereikten

* bij het behalen van corticosteroïde-vrije klinische remissie in week 66

* bij het behouden van endoscopische verbetering in week 66 voor patiënten die in week 14 een endoscopische verbetering bereikten

* bij het bereiken van een SES CD *4, zonder een segment met een score van de subcategorie die > 1 is, in Week 66

* bij het bereiken van duurzame klinische remissie gedurende 1 jaar
onderhoudsbehandeling

* bij verandering van CD-tekenen en symptomen van baseline tot en met Week 66

* corticosteroïde-vrije klinische remissie in week 66 bij patiënten die corticosteroïden bij de baseline kregen

Onderzoeksopzet

De opzet van het onderzoek bestaat uit 1) een screeningsfase (maximaal 28 dagen) om te bepalen of patiënten voor het onderzoek in aanmerking komen, 2) een inductiefase (14 weken), gevolgd door 3) een onderhoudsfase (60 weken) bij patiënten die een CDAI-70 respons vertonen aan het einde van de inductiefase, en 4) een veiligheids-follow-up fase (12 weken) na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel in de onderhoudsfase voor die patiënten die niet deelnemen aan deel 1 van het open-label verlengingsonderzoek GA29145 voor het

krijgen van een behandeling met etrolizumab. Bij het voltooien van de veiligheids-follow-up fase worden patiënten gevraagd deel te nemen aan een verlengde PML-monitoringsfase (open-label verlengingsonderzoek GA29145, deel 2) gedurende 92 weken. Een onafhankelijke datamonitoringscommissie (iDMC) houdt continu toezicht op veiligheid en uitvoering van het onderzoek.

Patiënten hebben de mogelijkheid in te stemmen met en deel te nemen aan een deelonderzoek van PK/PD. De doelstelling van het subonderzoek is om het verband te bepalen tussen blootstelling aan etrolizumab en de hoeveelheid receptoren in perifeer bloed bij patiënten met CD. Om deze doelstelling te bereiken, is het plan om ongeveer 150 patiënten voor het subonderzoek in te schrijven. Afname van bloedmonsters voor het PK-/PD-subonderzoek wordt vervolgd in de onderhoudsfase. Patiënten in alle cohorten staan bloedmonsters af voor analyse van PK-populatie en karakterisering van PD.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Afhankelijk van de toegewezen dosis in de inductiefase krijgen patiënten ofwel de studie medicatie in een 1-mL PFS met 0.7 mL van etrolizumab (105-mg dosis) of een 2.25 mL PFS met 1.4 mL etrolizumab (210-mg dosis) volgens het behandelingsschema. Om de blinding van de toegewezen studiemedicatie te behouden in de inductie fase, word er op weken 0,4,8 en 12 aan alle patiënten twee injecties gegeven: een 0.7mL dosis en een tweede 1.4mL dosis, en elk (wanneer in een van de studiemedicatie armen) of beide (wanneer in placebo arm) zal een placebo bevatten. In week 2 krijgen alle patiënten een 1.4mL dosis injectie welke een placebo zal bevatten voor patiënten in de lage-dosis etrolizumab en placebo armen en studiemedicatie voor de hoge-dosis etrolizumab arm. In de onderhoudsfase krijgen alle patiënten een enkele 0.7mL dosis (105-mg dosis) welke ofwel etrolizumab ofwel placebo zal bevatten, volgens het behandelingsschema.

Inschatting van belasting en risico

Gezien de significante klinische en niet-klinische gegevens die tot nu toe voor etrolizumab zijn gegenereerd, bestaat er een sterke rationale en een positieve baten-risicobeoordeling voor het bestuderen van etrolizumab in een fase III klinisch onderzoek naar CD, ondersteund door:

- * Een anti- $\alpha 4\beta 7$ mAb, vedolizumab, goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CD.
- * Voltooide onderzoeken naar etrolizumab in UC die klinisch belangrijk voordeel aantonen, evenals een volledige karakterisering van het PK-/PD-profiel in UC en, wat belangrijk is, een aanvaardbaar veiligheidsprofiel in eerdere onderzoeken naar etrolizumab.
- * Gegevens die $\alpha 4\beta 7$ -receptoren betrekken in de pathobiologie van CD met de mogelijkheid dat remming van de $\alpha 4\beta 7$ /E-interactie met cadherine door etrolizumab tot verbeterde werkzaamheid kan leiden.
- * Een aanvaardbaar veiligheidsprofiel in het lopende klinische ontwikkelingsprogramma, en een zorgvuldig ontworpen fase III CD-programma met gedegen veiligheidsmonitoring.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124 -
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124 -
Basel 4070
CH

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)

Patiënten moeten aan de volgende criteria voor onderzoeksdeelname voldoen: *

Leeftijd tussen 18*80 jaar ten tijde van toestemming

- Matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn, vastgesteld door de Crohn's Disease Activity Index (CDAI), patiënten gemelde uitkomsten en endoscopisch gedefinieerde ziekteactiviteit in het ileum en / of colon

- Intolerantie, verlies van respons of uitblijvende van reactie op corticosteroïden (CS) of immunosuppressiva (IS) of TNF-remmers in de voorgaande

6 - EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER OND ...
15-06-2025

5 jaar, Een complete lijst met inclusie criteria staat in het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een voorgeschiedenis van een, of huidige aandoening die het spijsverteringskanaal aantast, zoals colitis ulcerosa, onbepaalde colitis, abdominaal of periaanaal abces, adenomateuze darmpoliepen, dysplasie van het darmslijmvlies en kortedarmsyndroom
- Sinuskanaal met bewijs van infectie (bijv. fistel met purulente afscheiding) naar het klinisch oordeel van de onderzoeker. Fistels gerelateerd aan de ziekte van Crohn vormen geen reden tot uitsluiting
- Geplande operatie voor de ziekte van Crohn
- Ileostomie of colostomie
- Heeft behandelingen gehad voor een inflammatoire darmziekte (IBD) die niet zijn toegestaan (zoals natalizumab, vedolizumab en efalizumab, zoals in het protocol uiteengezet staat)
- Chronische infectie met hepatitis B of C, hiv, actieve of latente tuberculose (patiënten met een eerdere voorgeschiedenis van BCG-vaccinatie moeten aan de door het protocol vastgestelde screeningscriteria voldoen)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-12-2015
Aantal proefpersonen: 23
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: RO5490261
Generieke naam: Etrolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-09-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
9 - EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, MULTICENTER OND ...
15-06-2025

Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-003824-36-NL

NCT02394028

NL52291.018.15