

Een multi-centrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, 3-delig fase 3 onderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van benralizumab aan te tonen bij patiënten met eosinofiele gastritis en/of gastroenteritis (HUDSON GI studie).

Gepubliceerd: 14-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van deze fase 3-studie is het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van benralizumab als behandeling voor patiënten met eosinofiele gastritis en / of gastro-enteritis.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50900

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HUDSON GI

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

allergische maag en/ of maag darm ontsteking, Eosinofiele gastritis en /of duodenitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Benralizumab, Eosinofiele gastritis en/of duodenitis, IL-5R&alpha, monoklonaal antilichaam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling Deel A / B: Het effect van 30 mg benralizumab elke 4 weken (Q4W) vergelijken met placebo op histologische tekenen en gastro-intestinale symptomen bij patiënten met eosinofiele gastritis en / of gastro-enteritis.

Op histologie gebaseerde dubbel-primaire eindpunten / variabelen: percentage patiënten dat een histologische respons bereikt (gedefinieerd als ≤ 6 eosinofielen / hpf in de maag en / of ≤ 15 eosinofielen / hpf in de twaalfvingerige darm) in week 24.

Symptoomgebaseerd dubbel primair eindpunt: Symptoomeindpunt: absolute verandering ten opzichte van baseline in SAGED-score in week 24

Symptoomgebaseerd eindpunt: absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SAGED-score in week 24

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen Deel A / B: Het effect van benralizumab 30 mg Q4W vergelijken met placebo op klinische kenmerken van eosinofiele gastritis / gastro-enteritis en ziekteactiviteit.

Belangrijk secundair eindpunt::

- * Percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in weefseleosinofielen (maag en / of twaalfvingerige darm indien van toepassing) in week 24.
- * Percentage patiënten dat respons op de behandeling bereikt: weefselremissie (≤ 6 eosinofielen / hpf in de maag en ≤ 15 eosinofielen / hpf in de twaalfvingerige darm, indien van toepassing) en verbetering van de symptomen in week 24
- * Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in het aantal braakvrije dagen en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de frequentie van braken
- * Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in verhouding tot het aantal diarree-vrije dagen en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de frequentie van diarree-episodes
- * Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in het aantal dagen dat men zowel diarree als obstipatie vrij is
- * Tijd tot klinisch betekenisvolle verbetering van de SAGED-score
- * Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in PROMIS Fatigue 7a-score en PGI-SYM-score in week 24

Veiligheidsdoelstelling: de veiligheid van benralizumab beoordelen bij patiënten met eosinofiele gastritis en / of gastro-enteritis.

Veiligheidseindpunt: ongewenste voorvallen, vitale functies, lichamelijk

onderzoek en laboratoriumparameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele gastritis en eosinofiele gastro-enteritis (EG / EGE) zijn zeldzame chronische allergische ontstekingsaandoeningen van het maagdarmkanaal die worden gekenmerkt door een verhoogde infiltratie van eosinofielen in de maag en de twaalfvingerige darmweefsels en de bijbehorende gastro-intestinale symptomen, zoals misselijkheid, braken, buikpijn en diarree. Hoewel deze aandoeningen in toenemende mate worden herkend en gediagnosticeerd bij zowel volwassenen als adolescenten, zijn er momenteel geen vastgestelde diagnostische criteria of behandelingsrichtlijnen en geen goedgekeurde behandelingen. Histopathologie van aangetast weefsel toont hoge aantallen eosinofielen en aanwijzingen voor eosinofiele degranulatie. Deze toename, vooral wanneer geassocieerd met aggregatie, degranulatie en infiltratie van plaveiselepitheel samen met architectonische veranderingen in de slijmvlies, duidt op een pathologisch proces, en de histopathologie van aangetast weefsel vertoont hoge aantallen eosinofielen en bewijs van eosinofiele degranulatie (Egan en Furuta 2018). Momenteel zijn er geen vastgestelde behandelrichtlijnen en geen goedgekeurde behandelingen voor EG / EGE. Dieet-eliminatietherapie en corticosteroïden (systemisch en topisch) zijn de meest voorkomende behandelingen, maar zijn niet optimaal en hebben beperkingen. Benralizumab is een gehumaniseerd, afucosyleerd, monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan de IL-5R α , wat resulteert in de depletie van eosinofielen door antilichaam afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit. Dit werkingsmechanisme maakt benralizumab een mogelijke behandeling voor patiënten met symptomatische en histologisch actieve EG / EGE. Deze 3-delige fase 3-studie zal 1) een door de PRO-instrument valideren voor EG / EGE-symptomen en voorlopige gegevens over werkzaamheid en veiligheid verstrekken (deel A van 24 weken), 2) essentiële gegevens over werkzaamheid en veiligheid voor EG / EGE verschaffen voor de registratie van deze indicatie (deel B van 24 weken), en 3) gegevens verstrekken over de werkzaamheid en veiligheid van benralizumab (deel C) op de lange termijn tijdens een open-label verlenging.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze fase 3-studie is het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van benralizumab als behandeling voor patiënten met eosinofiele gastritis en / of gastro-enteritis.

Onderzoeksopzet

Dit is een driedelige studie. Deel A en Deel B hebben identieke opzet (dwz parallelle groep, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd met behandelingsperioden van 24 weken), waarbij includeren / randomisatie opeenvolgend wordt uitgevoerd. Deel A wordt eerst gevuld, gevolgd door deel B. In Deel A zullen in totaal ongeveer 50 proefpersonen met eosinofiele gastritis en proefpersonen met en/of alleen eosinofiele duodenitis geïnccludeerd worden. In deel B zullen 110 proefpersonen met eosinofiele gastritis en 40 proefpersonen met en/of alleen eosinofiele duodenitis geïnccludeerd worden. Na een screeningsperiode van 4 tot 8 weken worden symptomatische deelnemers met EG met of zonder duodenitis en patiënten met alleen eosinofiele duodenitis, die stabiele onderhoudsmedicatie en dieet volgen en met histologisch bevestigde ziekte 1: 1 gerandomiseerd naar benralizumab of placebo-behandelingen. Deel A wordt eerst gevuld, gevolgd door deel B. Na voltooiing van deel A of deel B gaan de deelnemers door naar deel C, een verlengde open-label behandelingsperiode met benralizumab. Deelnemers zullen gedurende de eerste 52 weken van het onderzoek (inclusief deel A / B en de eerste 28 weken van deel C) op stabiele onderhoudsmedicatie en dieet blijven. Na 52 weken behandeling met een stabiel dieet en medicatie, kunnen onderzoekers de onderhoudsmedicatie en dieetbeperkingen aanpassen zoals klinisch geïndiceerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een inlooperperiode van 4 tot 8 weken worden geschikte patiënten met gastritis en / of gastro-enteritis gerandomiseerd 1: 1 tot 24 weken subcutane behandeling met benralizumab 30 mg Q4W of een bijpassend placebo Q4W, in deel A of deel B. Vervolgens zullen alle deelnemers benralizumab 30 mg Q4W subcutaan ontvangen in een open-label periode, deel C, die bedoeld is om patiënten ten minste 1 jaar behandeling met open-label benralizumab-behandeling te geven. Patiënten zullen stabiele onderhoudsmedicatie en dieetregime handhaven voor EG / EGE-behandeling tot en met week 52. Na dit tijdpunt kunnen onderzoekers klinisch geschikte aanpassingen van achtergrondmedicatie en dieetbeperkingen overwegen.

Inschatting van belasting en risico

Voor de dubbelblinde behandelperiode wordt de proefpersoon gevraagd om ten minste 8 keer het ziekenhuis te bezoeken. Elk bezoek zal 1-4 uur duren. Voor de open label behandelperiode is het mogelijk dat de proefpersoon tijdens twee opvolgende bezoeken het onderzoeksmiddel thuis zelf toedient. (vanaf week 32) Dit wordt dan een telefonische afspraak. De volgende (derde) visite zal in het ziekenhuis plaatsvinden. De proefpersoon zal 14 keer onderzoeksmiddel ontvangen gedurende 52 weken. Indien de proefpersoon deelneemt aan de verlenging van het onderzoek zal de proefpersoon 20 keer het onderzoeksmiddel ontvangen gedurende 76 weken. Daarna kan de proefpersoon deelnemen aan een verlengperiode en elke 4 weken het onderzoeksmiddel ontvangen. Voor de open label verlengde

behandelperiode vanaf week 76 is het ook mogelijk om 2 bezoeken benralizumab thuis te injecteren en daarna weer tijdens een bezoek aan het ziekenhuis. Dit bezoek zal 1-2 uur duren.

Het onderzoeksmiddel kan allergische reacties veroorzaken. Een studiearts zal aanwezig zijn bij de toediening van het onderzoeksmiddel en zal de proefpersoon minimaal een uur observeren na toediening van het onderzoeksmiddel. Daarnaast kan de proefpersoon last krijgen van bijwerkingen van het onderzoeksmiddel. Er zullen tijdens het onderzoek bloedmonsters worden afgenomen. Het totale bloedvolume dat zal worden afgenomen tijdens het eerste jaar is 190 ml. De proefpersoon zal tijdens elk bezoek lichamelijk onderzoek krijgen. De proefpersoon zal ten minste 3 keer tijdens de studie een endoscopie inclusief bipten ondergaan. Endoscopieën brengen risico's en ongemakken met zich mee, maar het aantal endoscopieën is gelijk aan het aantal endoscopieën de standaard praktijk. Tijdens één visite wordt er een ECG gemaakt. Vrouwen van vruchtbare leeftijd zullen een urinemonster moeten afgeven om een zwangerschapstest te doen tijdens de screeningvisite en elke keer voor de toediening van onderzoeksmiddel (13 of 26 keer). De proefpersoon wordt gevraagd tijdens elk ziekenhuisbezoek vragenlijsten in te vullen. De proefpersoon zal dagelijkse, wekelijkse en maandelijkse vragenlijsten in een elektronisch dagboek invullen. Dit zal ongeveer 10 minuten per dag kosten.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patienten moeten ten minste 12 jaar oud zijn op het moment van tekenen van de patiente informatie consent of assent formulier.
2. klinisch bevestigde diagnose van EG/EGE ten minste 3 maanden voor screening.
3. Gedocumenteerde in het verleden gediagnosticeerde eosinofiele gastritis, met of zonder duodenitis, of eosinofiele duodenitis alleen. Ten behoeve van deze studie moet dit bevestigd worden d.m.v. biopsie en gedocumenteerd als een maagtelling van ≥ 30 eosinofielen / hpfs in ten minste 5 hpfs en / of duodenale eosinofielentelling ≥ 30 eosinofielen / hpfs in ten minste 3 hpfs zonder enig andere oorzaak van de gastro-intestinale eosinofilie (bv. parasitaire of andere infectie of maligniteit). Deelnemers kunnen alleen een aangedane duodenum hebben en dan deelnemen in "enkel duodenitis" patientengroep. Zie sectie 8.1.1 voor details m.b.t. endoscopie en biopsie.
4. Op Visite 1 (screening), deelnemers die, naar het oordeel van de onderzoeker, een geschiedenis hebben van symptomen van buikpijn, misselijkheid, opgeblazen gevoel, vroege verzadiging en / of verminderde eetlust in die mate dat ze zouden voldoen aan criterium 5 bij Visite 2.
5. Op Visite 2 (randomisatie), deelnemers die symptomatisch zijn, gedefinieerd als een gemiddelde SAGED-score > 12 (op een schaal van 0 tot 50) gedurende de laatste 14 dagen van de run-in periode.
6. Moeten zich houden aan de dagelijkse PRO beoordelingen:
 - (a) Moeten tussen Visite 1 en Visite 2 70% invullen van de SAGED, DSQ en Bristol Stool Form Scale beoordelingen EN
 - (b) moeten ten minste 8 van de 14 SAGED beoordelingen ingevuld hebben in de 14 dagen voor randomisatie.
7. Indien op achtergrondmedicatie voor EG/EGE tijdens de studie, dan moet de achtergrondmedicatie voor ten minste 4 weken stabiel zijn voor de run-in periode.
 - (a) De patiënt moet ermee instemmen het type achtergrondmedicatie of de dosering niet te veranderen tijdens de studie tenzij medisch geïndiceerd of toegestaan in het protocol tijdens Deel C OLE na Week 52, zoals klinisch geïndiceerd. Als medicatie voor EG/EGE (inclusief orale steroïden, systemische steroïden en PPI) wordt stopgezet

voorafgaand aan screening, dan moet er een wash-out periode zijn van minimaal 8 weken voorafgaand aan de screening.

8. negatieve zwangerschapstest voor vruchtbare vrouwelijke patienten op Visite 1 (enrollment).

9. Het gebruik van anticonceptie door mannen of vrouwen moet in overeenstemming zijn met de lokale voorschriften met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.

10. In staat om de patienten informatie consent/assent te ondertekenen zoals beschreven in bijlage A, waarmee wordt voldaan aan de vereisten en beperkingen die in het ICF en het protocol worden vermeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke aandoening, inclusief maar niet gelimiteerd tot, cardiovasculaire, nier-, neurologische, musculoskeletaal, infectieus, endocrien, metabolisch, hematologisch, psychiatrisch of ernstig lichamelijke beperking die naar de mening van de onderzoeker niet stabiel is en die:

- de veiligheid van de patient tijdens de studie beïnvloeden
- de bevindingen van het onderzoek, of de interpretaties daarvan, beïnvloeden
- het vermogen van de patient belemmeren om de gehele studie te voltooien.

2. Andere gastro-intestinale aandoeningen zoals actieve *Helicobacter pylori*-infectie, geschiedenis van achalasie, oesofageale varices, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, inflammatoire darmaandoeningen of coeliakie.

3. Hypereosinofiel syndroom of eosinofiele granulomatose met polyangiitis.

4. Huidige maligniteit of voorgeschiedenis van maligniteit, behalve voor patienten die een basale cel, gelokaliseerd plaveiselcelcarcinoomaandoening van de huid,

of in situ carcinoom van de baarmoederhals hebben gehad. Deze patient komt in aanmerking voor deelname op voorwaarde dat de patiënt in remissie is en de curatieve therapie is voltooid ten minste 12 maanden voorafgaand aan de datum van getekende informatie consent/assent. Patiënten die andere maligniteiten hebben gehad, komen in aanmerking op voorwaarde dat de patiënt in remissie is en de curatieve therapie ten minste 5 jaar voorafgaand aan de datum van getekende informatie consent/assent voltooid is.

5. Geschiedenis van anafylaxie bij alle biologische therapieën of vaccins.

6. Huidige actieve leverziekte: (a) chronische stabiele hepatitis B en C (inclusief positief testen op oppervlakte-antigeen van hepatitis B [HbsAg] of hepatitis C-antilichaam), of andere stabiele chronische leverziekte zijn aanvaardbaar als patient verder voldoet aan de geschiktheidscriteria. Stabiele chronische leverziekte

wordt in het algemeen gedefinieerd door de afwezigheid van ascites, encefalopathie, coagulopathie, hypoalbuminemie, slokdarm- of maagvarices, of aanhoudende geelzucht of cirrose.

(b) Alanine-aminotransferase of aspartaataminotransferase-waarde > 3 keer de

bovengrens van normaal, bevestigd door herhaald testen tijdens de run-in periode. Verhoging van voorbijgaande aard van aspartaataminotransferase / alanineaminotransferase waarde dat verdwijnt tegen het tijdstip van randomisatie is acceptabel als, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt heeft geen actieve leverziekte heeft en voldoet aan andere geschiktheidscriteria.

7. Lintwormige.parasitaire infectie gediagnosticeerd binnen 24 weken voraftgaand aan de datum van verkrijgen van geïnformeerde toestemming/instemming die niet is behandeld met of niet heeft gereageerd op de standaard behandeling.

8. Alle klinisch significante abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek, vitale functies, hematologie, klinische chemie of urineonderzoek tijdens run-in periode, die naar de mening van de onderzoeker, de patiënt in gevaar kan brengen vanwege zijn / haar deelname aan het onderzoek, of de resultaten van de studie kan beïnvloeden, of het vermogen van de patiënt om de studie volledig te voltooien.

9. bekend met immuundeficiëntie, inclusief positief getest op HIV.

10. Gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve medicatie (inclusief maar niet beperkt tot: methotrexaat, cyclosporine en azathioprine (zie tabel 8).

11. Ontvangst van immunoglobuline of bloedproducten binnen 30 dagen vóór de datum van getekende informatie consent/assent.

12. Ontvangst van levende verzwakte vaccins 30 dagen vóór de datum van getekende informatie consent/assent.

13. Ontvangst van inactieve vaccins binnen 7 dagen na datum van getekende informatie consent/assent.

14. Ontvangst van op de markt gebrachte of in onderzoek zijnde biologische (monoklonale of polyklonale antilichamen) binnen 4 maanden of 5 halfwaardetijden vóór de datum van getekende informatie consent/assent, afhankelijk van wat het langst is, en tijdens de studieperiode.

Eerdere / gelijktijdige klinische studie-ervaring

15. Eerdere deelname aan een klinische studie met benralizumab.

16. Deelname aan een andere klinische studie met een onderzoeksproduct dat wordt toegediend in de laatste 30 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan randomisatie, welke van beide het langst is.

17. Deelnemers met een bekende overgevoeligheid voor benralizumab of een van de hulpstoffen van het product.

18. Opstarten of veranderen van een voedsel eliminatie-dieet of herintroductie van een eerder geëlimineerde voedselgroep vanaf 6 weken voor aanvang van de run-in periode en niet in staat of niet bereid zijn om op een stabiel dieet te blijven tot het einde van week 52.

Onderzoeksofzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-03-2022
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fasenra
Generieke naam:	Benralizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2023
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	EUCTR2021-000085-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnummervolgt
CCMO	NL77322.018.21