

## Resultaten klinisch onderzoek – Lekensamenvatting

### Een onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van etrolizumab en infliximab wordt vergeleken bij mensen met 'colitis ulcerosa', een langdurige ziekte waarbij het onderste deel van de darmen is ontstoken

De volledige titel van het onderzoek is te vinden aan het einde van de samenvatting.

#### Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek (in dit document een 'onderzoek' genoemd), geschreven voor:

- het algemene publiek, en
- mensen die aan het onderzoek hebben deelgenomen.

Deze samenvatting is gebaseerd op de informatie die op het moment van schrijven (oktober 2021) bekend is. Mogelijk is er nu meer informatie bekend.

Het onderzoek begon in december 2014 en eindigde in juni 2020. Deze samenvatting is na afloop van het onderzoek geschreven.

Eén enkel onderzoek kan ons niet alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van dit onderzoek kunnen verschillen van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

- Dit betekent dat u op basis van deze samenvatting geen beslissingen dient te nemen: spreek altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.

#### Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over dit onderzoek
2. Wie deden er mee aan dit onderzoek?
3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?
7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

#### Dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

Dankzij de mensen die hebben deelgenomen, konden onderzoekers belangrijke vragen beantwoorden over het onderzoeksmiddel en een langdurige ziekte genaamd colitis ulcerosa, een inflammatoire darmziekte waarbij het onderste deel van de darmen ontstoken is.

## Belangrijke informatie over dit onderzoek

Belangrijkste methoden	Belangrijkste bevindingen
<ul style="list-style-type: none"><li>● Dit onderzoek is gedaan om het onderzoeksmiddel, etrolizumab, te vergelijken met een ander geneesmiddel, infliximab, bij mensen met colitis ulcerosa.</li><li>● In dit onderzoek kregen mensen een combinatie van etrolizumab en placebo of een combinatie van infliximab en placebo. De behandeling werd voor elke persoon per toeval bepaald door een computer.</li><li>● In dit onderzoek werden 397 mensen in 20 landen opgenomen.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● De belangrijkste bevinding was dat etrolizumab de ontsteking bij de darmen of symptomen van colitis ulcerosa bij mensen met colitis ulcerosa niet significant beter verminderde dan infliximab.</li><li>● Bij ongeveer 2% van de mensen die etrolizumab kregen, traden ernstige bijwerkingen op die volgens de onderzoeksarts verband hielden met de behandeling; dit was ongeveer 4% bij mensen die infliximab kregen.</li><li>● Op het moment van het schrijven van deze samenvatting is het onderzoek afgesloten. Er wordt geen nieuwe informatie verzameld.</li></ul>

## 1. Algemene informatie over dit onderzoek

### Waarom werd dit onderzoek gedaan?

Colitis ulcerosa is een langdurige ziekte waarbij het onderste deel van de darmen ontstoken raakt, wat de vorming van zweren veroorzaakt. Mensen met colitis ulcerosa hebben vaak last van diarree met bloed, maagkrampen en de dringende behoefte om naar het toilet te gaan. Deze pijnlijke en slopende symptomen kunnen verstorend zijn voor de slaap, sociale activiteiten en andere dagelijkse activiteiten.

Er zijn verschillende soorten geneesmiddelen beschikbaar om colitis ulcerosa en de symptomen ervan te behandelen. Deze geneesmiddelen werken vaak niet bij iedereen of werken niet lang genoeg bij sommige mensen met colitis ulcerosa, en daarom zoeken onderzoekers nieuwe geneesmiddelen die op andere manieren werken.

In dit onderzoek werd gekeken naar etrolizumab, dat anders werkt in het lichaam dan bestaande geneesmiddelen, zoals infliximab. De onderzoeksartsen wilden achterhalen of etrolizumab effectiever is dan infliximab bij het verminderen van ontsteking en symptomen van colitis ulcerosa. Ze wilden ook ontdekken hoe veilig etrolizumab was.

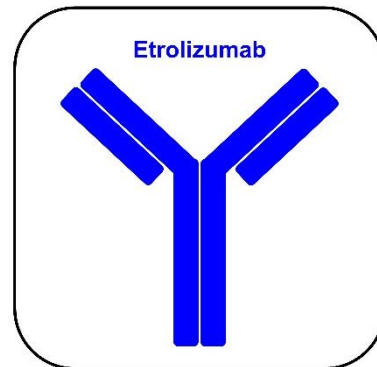
## Wat waren de onderzoeksmiddelen?

---

In het middelpunt van dit onderzoek stond een geneesmiddel genaamd etrolizumab.

Het werkt op een andere manier dan infliximab.

- U spreekt de naam uit als "e-tro-li-zu-mab".
- Etrolizumab is een type eiwit dat een antilichaam wordt genoemd. De werking berust op binding aan en blokkering van een tweede eiwit, genaamd  $\beta 7$ . U spreekt dit uit als "bè-ta zee-ven".
  - Dit voorkomt het bewegen van ontstekingscellen in de darmen en vermindert ontstekingsprocessen in de darmen.
  - Etrolizumab wordt toegediend als een injectie onder de huid.



'Infliximab' is een bestaand geneesmiddel dat gegeven wordt aan mensen met colitis ulcerosa.

- U spreekt dit uit als "in-flik-si-mab".
- Infliximab werkt door binding aan een eiwit in het lichaam genaamd tumornecrosefactor alfa (of kort gezegd TNF-alfa).
  - TNF-alfa helpt het lichaam bij het bestrijden van infecties, maar een teveel aan TNF-alfa kan de darmen beschadigen. Sommige onderzoekers denken dat mensen met colitis ulcerosa te veel TNF-alfa produceren in hun lichaam.
  - Infliximab bindt aan TNF-alfa en voorkomt dat TNF-alfa zorgt voor beschadiging van de darmen.
- In dit onderzoek is infliximab gegeven als injectie in de ader.

## Wat wilden de onderzoekers te weten komen?

---

Onderzoekers deden dit onderzoek om etrolizumab te vergelijken met een bestaand geneesmiddel genaamd infliximab, om te zien hoe goed het onderzoeksmiddel werkt (zie rubriek 4: 'Wat waren de resultaten van het onderzoek?').

Ze wilden ook te weten komen hoe veilig het geneesmiddel was, door na te gaan hoeveel mensen bijwerkingen hadden bij het gebruik van elk van de geneesmiddelen tijdens dit onderzoek (zie rubriek 5: 'Wat waren de bijwerkingen?').

**De belangrijkste vragen die onderzoekers wilden beantwoorden waren:**

1. Is etrolizumab effectiever dan infliximab bij het verminderen van ontsteking en symptomen van colitis ulcerosa?
2. Hebben mensen die etrolizumab kregen last van bijwerkingen en zo ja, welke? Zijn er verschillen in bijwerkingen bij mensen die etrolizumab dan wel infliximab kregen?

## Wat voor soort onderzoek was dit?

Dit onderzoek was een 'fase 3'-onderzoek. Dit betekent dat etrolizumab voorafgaand aan dit onderzoek werd getest bij een kleiner aantal mensen met colitis ulcerosa (in een zogenaamd 'fase 2'-onderzoek). In dit fase 3-onderzoek ontving een groter aantal mensen met colitis ulcerosa etrolizumab of infliximab (een standaardbehandeling voor colitis ulcerosa). Dit was om de bijwerkingen van etrolizumab te leren kennen en om te zien of etrolizumab effectiever was dan infliximab bij het verminderen van ontsteking en symptomen van colitis ulcerosa.

Het onderzoek was 'gerandomiseerd'. Dit betekent dat bij toeval werd bepaald, zoals bij kop-of-munt, welke van de twee behandelingen de mensen in het onderzoek zouden ontvangen, etrolizumab en placebo of infliximab en placebo. Dit werd gedaan door een computer.

Het was een 'dubbelblind' onderzoek. Dit betekent dat noch de mensen die aan het onderzoek deelnamen, noch de onderzoeksartsen wisten welk onderzoeksmiddel er werd gebruikt. 'Blinding' van een onderzoek wordt uitgevoerd om ervoor te zorgen dat de persoon niet weet welke behandeling hij/zij krijgt en niet kan verwachten wat het effect van de behandeling is.

Dit was ook een 'dubbel dummy' onderzoek; hierbij worden behandelingen vergeleken die een ander uiterlijk hebben of er anders uitzien. Dit wordt gedaan zodat mensen niet weten welke behandeling ze krijgen, gebaseerd op hoe het eruit ziet of hoe ze het ontvangen. In dit onderzoek kreeg elke persoon twee behandelingen die er vergelijkbaar uitzagen: een onderhuidse injectie en een injectie in een ader – één van deze was de actieve behandeling, de andere had geen geneesmiddel (placebo).

## Wanneer en waar heeft het onderzoek plaatsgevonden?

Het onderzoek begon in december 2014 en eindigde in juni 2020. Deze samenvatting is na afloop van het onderzoek geschreven.

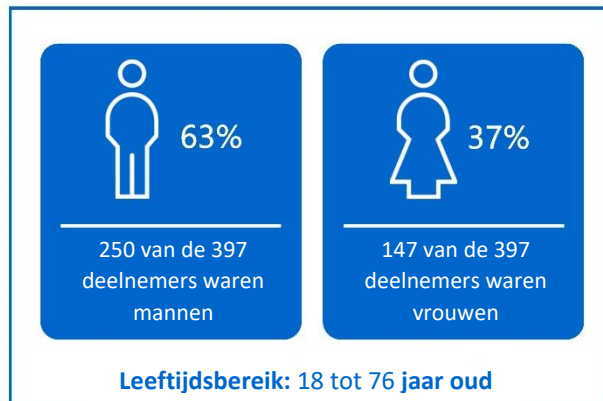
Het onderzoek vond plaats in 119 onderzoekscentra wereldwijd, in 20 landen in Afrika, Azië, Europa, het Midden-Oosten en Noord-Amerika. Op de onderstaande kaart ziet u de landen waarin het onderzoek heeft plaatsgevonden.

- Oostenrijk
- België
- Canada
- Tsjechië
- Frankrijk
- Duitsland
- Hongarije
- Israël
- Italië
- Zuid-Korea
- Nederland
- Noorwegen
- Portugal
- Roemenië
- Singapore
- Zuid-Afrika
- Spanje
- Zweden
- Zwitserland
- Verenigd Koninkrijk



## 2. Wie deden er mee aan dit onderzoek?

Meer informatie over de 397 mensen met colitis ulcerosa die deelnamen aan dit onderzoek vindt u hieronder.



Mensen **mochten** deelnemen aan het onderzoek als ze:

- volwassen waren, van 18 tot 80 jaar;
- meer dan 3 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek de diagnose matige tot ernstige colitis ulcerosa hadden;
- behandelingen hadden ondergaan voor colitis ulcerosa die niet werkten – of die niet goed werden verdragen.

Mensen mochten **niet** aan het onderzoek deelnemen als ze:

- een voorgeschiedenis hadden van bepaalde maag- en darmproblemen, zoals eerdere of actieve abnormale verbinding tussen twee delen van de darmen (een zogenaamde fistel), een pijnlijke ophoping van pus (een zogenaamd abces) in de buik, dikkedarmpoliepen die kanker bleken te zijn (colonische mucosale dysplasie), een vernauwing van de dikke darm of infecties zoals hiv, hepatitis B of C of tuberculose (om mogelijke veiligheidsproblemen te voorkomen);
- eerder bepaalde geneesmiddelen hebben gebruikt, zoals klysmas of zetpillen met corticosteroiden, 5-aminosalicylaatreceptoren of anti-TNF-therapie (waaronder infliximab) of anti-integrinetherapie (zoals vedolizumab of natalizumab);
- een chirurgische ingreep hebben ondergaan voor hun colitis ulcerosa of andere maag- of darmproblemen, inclusief een chirurgische ingreep voor verwijdering van een deel van de dikke darm om kanker weg te halen (colonische resectie of colectomie), of een chirurgische ingreep om een deel van darm door de buikwand te verleggen (ileostomie of colostomie).

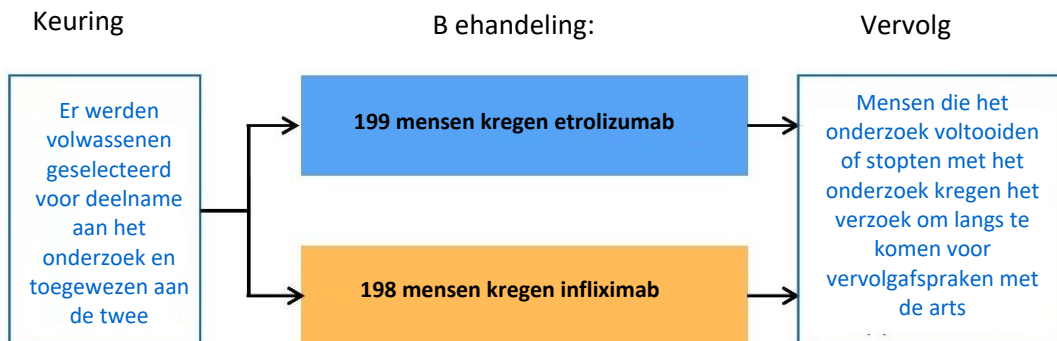
### 3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Tijdens het onderzoek werden mensen op basis van toeval (willekeurig) geselecteerd voor ontvangst van een van de twee actieve behandelingen, en een placebo van de andere behandeling. De behandelingen werden willekeurig door een computer gekozen.

De behandelgroepen waren als volgt:

- **Groep met etrolizumab (het onderzoeksmiddel):** 105 milligram etrolizumab, eenmaal per 4 weken net onder de huid toegediend, en placebo via infuus in week 0, 2 en 6 en daarna elke 8 weken. De mensen ontvingen beide behandelingen, zodat ze niet zouden kunnen weten of ze etrolizumab of infliximab kregen.
  - Er zijn 199 mensen willekeurig toegewezen aan deze groep.
- **Groep met infliximab (bestaand geneesmiddel):** 5 milligram infliximab per kilo lichaamsgewicht, via infuus toegediend in week 0, 2 en 6 en daarna elke 8 weken, en placebo, eenmaal per 4 weken geïnjecteerd onder de huid, zodat de mensen in de infliximab-groep niet zouden kunnen weten of ze etrolizumab of infliximab kregen.
  - Er zijn 198 mensen willekeurig toegewezen aan deze groep.

De mensen in het onderzoek bezochten het onderzoekscentrum maximaal 52 weken om de behandelingen te krijgen. Na afloop van het onderzoek werden de deelnemers gevraagd terug te komen naar hun onderzoekscentrum om over te stappen op een ander onderzoek, een zogenaamd open-labelonderzoek waarbij zij etrolizumab bleven ontvangen, of vervolfbezoeken te ondergaan om hun algehele gezondheid te controleren. Hieronder vindt u meer informatie over hetgeen er in het onderzoek is gebeurd.



## 4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

### Is etrolizumab effectiever dan infliximab bij het verminderen van ontsteking en symptomen van colitis ulcerosa?

Onderzoekers bekeken of bij mensen die etrolizumab kregen de ontsteking en symptomen na 10 weken verbeterden en of de verbetering bij deze mensen ook in week 54 werd waargenomen. Ze vergeleken met de verbetering bij mensen die etrolizumab kregen met de verbetering bij mensen die infliximab kregen, om te zien of etrolizumab de symptomen significant meer verbeterde dan infliximab. Ongeveer 2 op de 10 mensen (19%) die de combinatie van etrolizumab en placebo kregen, hadden na 10 weken verbetering van symptomen van colitis ulcerosa en bleven symptoomvrij na ongeveer 1 jaar (54 weken). Dit is vergeleken met 2 op de 10 mensen (20%) die de combinatie van infliximab en placebo kregen en dezelfde verbeteringen hadden. Dit suggereert dat de symptomen niet significant verbeterden met etrolizumab ten opzichte van infliximab.

**Het aantal mensen dat etrolizumab ontving en bij wie de symptomen van colitis ulcerosa verbeterden, was niet hoger dan bij de mensen die infliximab kregen.**

## 5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen (ook wel 'nadelige reacties' genoemd) zijn ongewenste medische problemen (zoals hoofdpijn) die tijdens een onderzoek optreden.

- Alleen de bijwerkingen waarvan de onderzoeksarts dacht dat ze verband hielden met de onderzoeksbehandelingen worden hieronder beschreven.

Ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden in de volgende rubrieken genoemd.

### Ernstige bijwerkingen waarvan de onderzoeksarts dacht dat ze behandelingsgerelateerd waren

Een bijwerking wordt beschouwd als 'ernstig' als deze levensbedreigend is, ziekenhuiszorg noodzakelijk maakt of blijvende problemen veroorzaakt.

Tijdens dit onderzoek hadden 2 op de 100 mensen (2%) die etrolizumab kregen minimaal één ernstige bijwerking, vergeleken met 4 op de 100 mensen (4%) die infliximab kregen. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen bij mensen die etrolizumab kregen, waren een ophoping van pus (een 'abces' genaamd) in de anus, ontsteking van de dikke darm door virale infectie, ontsteking van de testikels, longontsteking en ernstige reactie op een infectie, ook 'bloedvergiftiging' of 'sepsis' genoemd. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen in de groep met infliximab waren meningitis, allergische reactie, bloedstolsel aan de achterkant van het oog, toegenomen ontsteking en symptomen van colitis ulcerosa en rode huid.

Tijdens het onderzoek hebben sommige mensen besloten te stoppen met het nemen van hun geneesmiddel, vanwege bijwerkingen die volgens de onderzoeksarts verband hielden met de onderzoeksbehandeling.

- In de groep met etrolizumab stopten 2 op de 100 mensen (2%) met het krijgen van behandeling vanwege gerelateerde bijwerkingen.

- In de groep met infliximab stopten 8 op de 100 mensen (8%) met het krijgen van behandeling vanwege gerelateerde bijwerkingen.

### **Vaakst voorkomende bijwerkingen waarvan de onderzoeksarts dacht dat ze gerelateerd waren aan de onderzoeksbehandeling**

Tijdens dit onderzoek hadden ongeveer 18 op de 100 mensen (18%) die etrolizumab kregen een bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd, vergeleken met 23 op de 100 mensen (23%) die infliximab kregen. In de groep met etrolizumab waren de vaakst voorkomende bijwerkingen hoofdpijn, huiduitslag en toegenomen ontsteking en symptomen van colitis ulcerosa. In de groep met infliximab waren de vaakst voorkomende bijwerkingen verkoudheid, reactie op ontvangst van de behandeling, toegenomen ontstekingen en symptomen van colitis ulcerosa, gewrichtspijn, allergische reactie en infectie van de luchtwegen.

### **Andere bijwerkingen**

Informatie over andere bijwerkingen (niet genoemd in de bovenstaande rubrieken, zoals bijwerkingen die door de artsen niet als gerelateerd aan etrolizumab werden beschouwd) kunt u vinden op de websites die aan het eind van deze samenvatting worden genoemd – zie rubriek 8 (Waar vind ik meer informatie?).

## **6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?**

De hier verstrekte informatie is afkomstig uit een enkel onderzoek met 397 mensen met colitis ulcerosa. Met deze resultaten konden onderzoekers meer te weten komen over colitis ulcerosa en etrolizumab.

Eén enkel onderzoek kan ons niet alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van dit onderzoek kunnen anders zijn dan die van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

Dit betekent dat u op basis van deze samenvatting geen beslissingen dient te nemen: spreek altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.

## **7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?**

Op het moment van het schrijven van deze samenvatting (oktober 2021) is het onderzoek afgerond en wordt er geen informatie meer verzameld. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek was dat etrolizumab bij mensen met colitis ulcerosa de ontsteking van de darmen of symptomen van colitis ulcerosa niet significant verminderde in vergelijking met infliximab. Bij ongeveer 2% van de mensen die etrolizumab kregen, traden ernstige bijwerkingen op die volgens de onderzoeksarts verband hielden met de behandeling; dit was ongeveer 4% bij mensen die infliximab kregen.

Er hebben andere fase 3-onderzoeken plaatsgevonden waarin werd gekeken naar de veiligheid en de effecten van etrolizumab bij mensen met colitis ulcerosa die geen TNF-remmers (zoals infliximab) hebben ontvangen.

Momenteel wordt etrolizumab onderzocht bij volwassenen met de ziekte van Crohn.



## 8. Waar vind ik meer informatie?

Meer informatie over dit onderzoek vindt u op de onderstaande websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02136069>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004282-14/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/autoimmune-disorder/ulcerative-colitis/a-study-comparing-the-efficacy-and-safety-of-etrolizumab-to-infl.html>.

### Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over dit onderzoek?

Als u nog vragen heeft na het lezen van deze samenvatting kunt u het volgende doen:

- het ForPatients-platform bezoeken en het contactformulier invullen:  
<https://forpatients.roche.com/en/trials/autoimmune-disorder/ulcerative-colitis/a-study-comparing-the-efficacy-and-safety-of-etrolizumab-infl.html>;
- contact opnemen met uw lokale vertegenwoordiger van Roche.

Als u aan het onderzoek heeft meegedaan en vragen heeft over de resultaten, kunt u:

- een gesprek aangaan met de onderzoeksarts of het personeel van het onderzoekscentrum of het ziekenhuis.

Als u vragen heeft over uw eigen behandeling, kunt u:

- een gesprek aangaan met uw behandelend arts.

### Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek is georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Basel, Zwitserland.

### Volledige titel van het onderzoek en andere informatie ter identificatie

De volledige titel van dit onderzoek is: 'Een onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van etrolizumab en infliximab wordt vergeleken bij deelnemers met matige tot ernstige colitis ulcerosa die naïef zijn voor tumornecrosefactor (TNF)-remmers.'

Het onderzoek wordt 'GARDENIA' genoemd.

- Het protocolnummer voor dit onderzoek is: GA29103.
- De identificatiecode van ClinicalTrials.gov voor dit onderzoek is: NCT02136069.
- Het EudraCT-nummer voor dit onderzoek is: 2013-004282-14.