

# Een 16 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra met behandelgroep en controlegroep met placebo, gevolgd door een langdurige evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ixekizumab (LY2439821) bij eerder met TNFi behandelde patiënten met radiografische axiale spondyloartritis.

Gepubliceerd: 26-01-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

**Primair**De primaire doelstelling is om beide behandelprogramma's van ixekizumab (80 mg Q2W of 80 mg Q4W) te vergelijken met placebo bij patiënten met een actieve rad-axSpA in week 16.  
**Secundair**De belangrijkste secundaire doelstelling is:Beide...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Gewrichtsaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON43396

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IIF-MC-RHBW

### Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

**Synoniemen aandoening**

radiografische axiale spondyloartritis

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Eli Lilly

**Overige ondersteuning:** Eli Lilly

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** eerder met TNF1 behandelde patiënten, Ixekizumab (LY2439821)

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Percentage patiënten dat een ASAS40-respons (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) bereikt

**Secundaire uitkomstmaten**

Percentage patiënten dat een ASAS20-respons bereikt

- Verandering ten opzichte van de baseline in de ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

- Percentage patiënten dat een BASDAI50-respons (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50) bereikt

- Verandering ten opzichte van de baseline in BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

- Percentage patiënten dat een ASDAS inactieve ziekte bereikt

- Verandering ten opzichte van de baseline in de score voor het lichamelijk onderdeel (physical component score; PCS) van de SF-36 (Short Form 36)

- Verandering ten opzichte van de baseline in de ASAS-HI (ASAS Health Index)

- Verandering ten opzichte van de baseline in de ASSpiMRI Berlijn-score van de wervelkolom (Ankylosing Spondylitis Spinal Magnetic Resonance Imaging score). (Dit eindpunt geldt alleen voor MRI-addendum).
- Percentage patiënten dat een ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 en partiële remissie op basis van de ASAS-criteria bereikt
- Verandering ten opzichte van de baseline in de afzonderlijke componenten van de ASAS-criteria
- Verandering ten opzichte van de baseline in de BASDAI
- Percentage patiënten dat een BASDAI50 bereikt
- Verandering ten opzichte van de baseline in de ASDAS
- Percentage patiënten dat een klinisch belangrijke verbetering ervaart (verandering in ADAS ten opzichte van de baseline  $\geq 1,1$ ), aanzienlijke verbetering (verandering in ASDAS ten opzichte van de baseline  $\geq 2,0$ ), of inactieve ziekte (ASDAS-score  $< 1,3$ )
- Verandering ten opzichte van de baseline in de meting van high sensitivity CRP (C-reactive protein)
- Verandering ten opzichte van de baseline in de BASFI
- Verandering ten opzichte van de baseline in de mobiliteit
  - o BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) en afzonderlijke componenten
  - o Uitzetting van de borst
  - o Verandering ten opzichte van de baseline in afstand tussen achterhoofd en wand
- Verandering ten opzichte van de baseline in MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)

- Verandering ten opzichte van de baseline in de enthesitisscore van SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
- Incidentie en ernst van perifere artritis op basis van scores voor aantal gevoelige (tender joint count; TJC) en gezwollen gewrichten (swollen joint count; SJC) van 46/44 gewrichten
- Incidentie van opflakkingen van uveïtis anterior of uveïtis
- Verandering ten opzichte van de baseline in de volgende metingen van gezondheidsresultaten: NRS-score vermoeidheid, ASAS-HI-score, JSEQ (Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire), WPAI-SpA (Work Productivity Activity Impairment\*Spondyloarthritis) scores, SF-36 (zowel PCS als scores voor mentale componenten [mental component scores; MCS])

De evaluatie van alle eindpunten beoordeeld in week 16 (hierboven) en tijdens de placebogecontroleerde periode van 16 weken (hierboven) gaat door tot en met week 52 (met uitzondering van de eindpunten die verband houden met MRI).

Bovendien wordt het volgende eindpunt toegevoegd:

- Inname van NSAID's (ASAS-NSAID-score en % patiënten dat NSAID's gebruikt)
- Start van werking en respons op behandeling (ASAS, ASDAS, CRP, BASFI) tijdens de placebogecontroleerde periode
- Respons wat de werkzaamheid betreft hieronder vermeld in week 16 en 52 op basis van status TE-ADA (treatment-emergent anti-drug antibody) en status NAb (neutralizing anti-drug antibody)

- o Percentage patiënten dat een ASAS40 bereikt
- o Percentage patiënten dat een ASAS20 bereikt
- o Percentage patiënten dat een ASDAS inactieve ziekte bereikt
- Serumdalconcentraties van ixekizumab
- Modelparameters voor de relatie blootstelling-respons tussen serumdalconcentraties ixekizumab en eindpunten voor de werkzaamheid (bijvoorbeeld, ASAS20, ASAS40) in week 16 en/of 52
- Serumdalconcentraties ixekizumab in verband gebracht met subgroepen ADA-titers

Verkenkend:

Biomarkers in bloed (met inbegrip van mRNA en DNA), serum, plasma en urinemonsters

NB: Andere verkennende doelstellingen en eindpunten worden gespecificeerd in het statistische analyseplan (SAP).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Axiale spondylartritis (axSpA) is een chronische ontstekingsziekte die hoofdzakelijk het axiale skelet (sacro-iliacale gewrichten (sacroiliac joints, SIJ) en wervelkolom) treft (Poddubnyy 2013). AxSpA wordt nu erkend als een afzonderlijke ziekte-eenheid, met een subgroep die wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van radiografisch gedefinieerde structurele aantasting van de SIJ (rad-axSpA) en een subgroep zonder duidelijke radiografisch gedefinieerde structurele schade (nonrad-axSpA).

Als axSpA wordt vergeleken met reumatoïde artritis (RA), valt op te merken dat RA kan worden verdeeld in erosieve en niet-erosieve, of seropositieve en seronegatieve subgroepen, maar toch algemeen aanvaard wordt als één enkele ziekte. AxSpA heeft eveneens subgroepen en kan dus ook worden beschouwd als één enkele ziekte (Deodhar et al. 2014).

Radiografische axSpA (rad-axSpA), vroeger spondylitis ankylopoetica (SA) genoemd, is een ziekte waarbij er bewijs is van ziektekenmerken op radiografische beeldvorming. Het is een chronische ontstekingsziekte die wordt gekenmerkt door chronische ontsteking van de axiale gewrichten en de SIJ, en variabele aantasting van de perifere gewrichten (Braun and Sieper, 2007). Naarmate de ziekte voortschrijdt, kan er nieuw bot ontstaan in de vorm van syndesmofyten en ankylose, hoofdzakelijk in het axiale skelet. Patiënten met rad-axSpA kunnen ook extra-articulaire verschijnselen hebben van de ziekte zoals enthesitis, uveïtis anterior, psoriasis en inflammatoire darmziekte, evenals comorbiditeit zoals aortitis of hartgeleidingsstoornissen. Vergeleken met de algemene bevolking is de arbeidsongeschiktheid, werkloosheid en mortaliteit hoger bij patiënten met rad-axSpA (Boonen and van der Linden 2006).

AxSpA komt voor bij 1,4% van de volwassen populatie wereldwijd (Braun and Sieper 2007; Reveille et al. 2012; Strand et al. 2013). De exacte etiologie is onbekend, maar er is geopperd dat genetische factoren en verscheidene loci waarschijnlijk een rol spelen bij de gevoeligheid voor de ziekte (Reveille 2011). Er is een sterk verband met het 'major histocompatibility'-complex, humaan leukocyten-antigeen- (HLA) B27. Ongeveer 90% tot 95% van de patiënten met rad-axSpA is positief voor HLA-B27 en het risico op ontwikkeling van deze ziekte is ongeveer 5% bij mensen die HLA-B27-positief zijn en aanzienlijk hoger bij HLA-B27-positieve familieleden van patiënten (Braun and Sieper 2007). De bekende genetische gevoeligheid wordt verder grotendeels veroorzaakt door genen die betrokken zijn bij de productie van cytokinen, specifiek genen in de T-helper- (Th) 17-route (Maksymowych 2010; Reveille 2011).

De huidige zorgstandaard voor rad-axSpA omvat regelmatige lichaamsbeweging, fysiotherapie, niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) en tumornecrosefactor (TNF) alfa-remmers (Braun et al. 2011; Ward et al. 2015). Injecties met corticosteroïden kunnen ook nuttig zijn. NSAID's zijn de eerstelijns geneesmiddelen therapie voor axSpA, maar niet alle patiënten hebben een goede respons of kunnen ze goed verdragen (Braun and Sieper 2009). In tegenstelling tot patiënten met RA reageren patiënten met axSpA niet goed op conventionele cDMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs), zoals methotrexaat (MTX) of systemische corticosteroïden (Braun and Sieper 2009; Haibel and Specker 2009).

Tumornecrosefactor-remmers zijn werkzaam en worden vaak voorgeschreven als de behandeling met NSAID's heeft gefaald of niet wordt verdragen (Zochling et al. 2006). TNF-remmers zijn werkzaam bij axSpA, maar toch blijft er een on vervulde behoefte aangezien niet alle patiënten goed reageren of de behandeling met een TNF-remmer goed verdragen (van der Heijde et al. 2006; Heiberg et al. 2008; Inman et al. 2008; Glinborg et al. 2010). TNF-remmers hebben een aanzienlijke invloed op de tekenen en symptomen, de functie en de kwaliteit van leven, maar hebben geen substantieel effect kunnen aantonen op de structurele progressie in prospectieve klinische onderzoeken. Het gebruik van deze biologische therapieën voor verscheidene ziekten gaat ook gepaard met veiligheidsproblemen, zoals

opportunistische infecties, demyelinisatiestoornissen, bloeddyscrasieën, reactivatie van tuberculose (tbc) en exacerbatie van congestief hartfalen (Moreland 2005; Smith et al. 2009). Er blijft daarom een belangrijke on vervulde behoefte aan behandelingen die veiliger en werkzamer zijn voor patiënten met axSpA (Dougados and Baeten 2011). Ixekizumab kan een alternatieve behandelingsstrategie vormen voor TNF-remmertherapie bij patiënten met axSpA.

Ixekizumab (LY2439821) is een gehumaniseerde immunoglobuline G subklasse 4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (mAb) dat het cytokine interleukine-17A (IL-17A, ook bekend als IL-17) neutraliseert. De behandeling met ixekizumab wordt toegediend via subcutane (s.c.) injecties. Er is overtuigende wetenschappelijke informatie waaruit valt af te leiden dat de IL-23-/IL-17-route een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van axSpA (Baeten et al. 2010, 2014a; Maksymowych 2010; Baraliakos et al. 2011; Reveille 2011; Yermenko et al. 2014). Het is bewezen dat het aantal IL-17 producerende Th17-lymfocyten en het serumgehalte van IL-17 verhoogd is bij rad-axSpA; dat strookt met een directe rol van Th17-lymfocyten bij deze ziekte (Wending et al. 2007; Jandus et al. 2008; Mei et al. 2011). IL-17-secreterende cellen zijn ook in situ gedetecteerd in het beenmerg van facetgewrichten verkregen van patiënten met rad-axSpA (Appel et al. 2008).

Er is geopperd dat selectieve targeting van IL-17A met ixekizumab therapeutisch nut zou bieden zonder het verdedigingssysteem van de gastheer te sterk te beïnvloeden. Als zodanig kan ixekizumab een therapeutische optie zijn voor patiënten die kandidaat zijn voor een initiële systemische behandeling en voor patiënten die niet langer reageren op, niet hebben gereageerd op of intolerant zijn voor de geneesmiddelen die nu in de handel zijn. Het heeft wellicht ook een gunstiger veiligheidsprofiel dan de momenteel verhandelde therapieën.

## **Doel van het onderzoek**

### **Primair**

De primaire doelstelling is om beide behandelingschema's van ixekizumab (80 mg Q2W of 80 mg Q4W) te vergelijken met placebo bij patiënten met een actieve rad-axSpA in week 16.

### **Secundair**

De belangrijkste secundaire doelstelling is:

Beide behandelingschema's van ixekizumab (80 mg Q2W of 80 mg Q4W) te vergelijken met placebo in week 16

Andere secundaire doelstellingen zijn:

- Beide behandelingschema's van ixekizumab (80 mg Q2W of 80 mg Q4W) te vergelijken met placebo tijdens de placebogecontroleerde periode van 16 weken (periode 2)
- Te bepalen of het effect van elk behandelingschema voor ixekizumab behouden

blijft tot en met week 52

- Het effect van de startdosis te verkennen (160 mg in vergelijking met 80 mg)
- De incidentie van anti-ixekizumab-antilichamen en de relatie daarvan met de werkzaamheid van ixekizumab te evalueren
- De blootstelling aan ixekizumab te bepalen en de relatie tussen blootstelling en werkzaamheid, en tussen blootstelling en immunogeniteit te beoordelen

Verkenkend

- De biomarkers die verband houden met de ziekte of de IL-23-/IL-17-route te verkennen
- NB: Andere verkennende doelstellingen en eindpunten worden gespecificeerd in het statistische analyseplan (SAP).

## Onderzoeksopzet

Onderzoek I1F-MC-RHBW (RHBW) is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen poliklinische patiënten in meerdere centra, om de werkzaamheid en veiligheid van 2 ixekizumab-behandelschema's (80 mg Q2W en 80 mg Q4W s.c.) te onderzoeken, in vergelijking met placebo s.c. bij patiënten met een actieve rad-axSpA die TNF-remmer-ervaren zijn, tijdens een dubbelblinde behandelperiode van 16 weken (Periode 2). Startdoses van 80 mg en 160 mg (in week 0) worden geëvalueerd voor elk ixekizumab-behandelschema.

In onderzoek RHBW wordt ook de werkzaamheid en veiligheid van ixekizumab op lange termijn geëvalueerd tijdens de verlengde behandelperiode (periode 3), voor een totale behandelingsduur van 1 jaar (52 weken). Patiënten die onderzoek RHBW afmaken komen mogelijk in aanmerking voor opname in een langetermijnonderzoek (onderzoek I1FMC-RHBY [RHBY]) voor nog eens 2 jaar. Patiënten die niet deelnemen aan onderzoek RHBY maken de follow-upperiode (periode 4) na de behandeling in onderzoek RHBW af.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 3 behandelgroepen in onderzoek RHBW tijdens de toedieningsperiode van de geblindeerde behandeling van 16 weken: ixekizumab 80 mg Q4W, ixekizumab 80 mg Q2W en placebo in een verhouding 1:1:1. Alle patiënten die worden gerandomiseerd naar een behandelgroep voor ixekizumab krijgen een startdosis ixekizumab van 80 mg of 160 mg (verhouding 1:1) in week 0 daarna gevolgd door ixekizumab 80 mg Q4W of Q2W. Alle toedieningen zijn s.c. De randomisatie wordt gestratificeerd per land, status CRP (C-reactive protein) bij baseline (normaal of verhoogd, verhoogd gedefinieerd als >5,00 mg/L), en aantal eerdere TNF-remmers gebruikt (1 of 2). In week 16 worden de placebopatiënten opnieuw gerandomiseerd in een verhouding 1:1 naar ixekizumab 80 mg Q2W of Q4W met een startdosis van 160 mg. Alle patiënten blijven ixekizumab krijgen gedurende de verlengde behandelperiode (week 16 tot 52). Het onderzoek duurt maximaal 1 jaar voor de toediening van ixekizumab, en maximaal 1 jaar en ongeveer 4 maanden voor de deelname aan het

onderzoek in de 4 periodes ([1] screeningperiode: tot 42 dagen; [2] toedieningsperiode geblindeerde behandeling: 16 weken; [3] verlengde behandelperiode: 36 weken; [4] follow-upperiode na de behandeling: ten minste 12 weken na de datum van het bezoek Voortijdige beëindiging van de patiënt [early termination visit; ETV] of laatste vast geplande bezoek). Patiënten die onderzoek RHBW afmaken krijgen mogelijk de gelegenheid om door te gaan met een langetermijnonderzoek in plaats van te beginnen met de follow-upperiode na de behandeling.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het onderzoeksmiddel gaat gepaard met verscheidene risico's. De meest voorkomende bijwerkingen die gepaard gaan met ixekizumab zijn: loopneus en keelpijn; verkoudheid; infectie van de bovenste luchtwegen; reactie op de injectieplaats; hoofdpijn; verergering van reumatoïde artritis; urineweginfectie; sinusirritatie; pijn op de injectieplaats; roodheid op de injectieplaats; diarree; rugpijn; bronchitis; hoge bloeddruk; duizeligheid; gewrichtspijn; hoesten; misselijkheid; vertigo. De patiënt ondergaat een aantal onderzoeksprocedures, zoals het invullen van vragenlijsten, bloedafname, subcutane injecties, röntgenfoto's en genetische tests. Deze procedures kunnen ook gepaard gaan met bepaalde risico's. Er kunnen ook andere, onbekende risico's gelden voor de procedures.

Er is overtuigende wetenschappelijke informatie waaruit valt af te leiden dat de IL-23-/IL-17-route een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van axSpA (Baeten et al. 2010, 2014a; Maksymowych 2010; Baraliakos et al. 2011; Reveille 2011; Yeremenko et al. 2014). Het is bewezen dat het aantal IL-17 producerende Th17-lymfocyten en het serumgehalte van IL-17 verhoogd is bij rad-axSpA; dat strookt met een directe rol van Th17-lymfocyten bij deze ziekte (Wending et al. 2007; Jandus et al. 2008; Mei et al. 2011). IL-17-secreterende cellen zijn ook in situ gedetecteerd in het beenmerg van facetgewrichten verkregen van patiënten met rad-axSpA (Appel et al. 2008).

Er is geopperd dat selectieve targeting van IL-17A met ixekizumab therapeutisch nut zou bieden zonder het verdedigingssysteem van de gastheer te sterk te beïnvloeden. Als zodanig kan ixekizumab een therapeutische optie zijn voor patiënten die kandidaat zijn voor een initiële systemische behandeling en voor patiënten die niet langer reageren op, niet hebben gereageerd op of intolerant zijn voor de geneesmiddelen die nu in de handel zijn. Het heeft wellicht ook een gunstiger veiligheidsprofiel dan de momenteel verhandelde therapieën. Een breed bereik van toedieningsschema's is geëvalueerd in fase 2-psoriasis- en RA-onderzoeken en werkzaam gebleken.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Eli Lilly

Papendorpseweg 83  
Utrecht 3528 BJ  
NL

## Wetenschappelijk

Eli Lilly

Papendorpseweg 83  
Utrecht 3528 BJ  
NL

## 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)

Type patiënt en ziektekenmerken

[1] Een bevestigde diagnose van rad-axSpA hebben met sacro-iliitis, radiografisch gedefinieerd overeenkomstig de mNY-criteria (van der Linden et al. 1984) op basis van een centrale lezing: sacro-iliitis graad  $\geq 2$  bilateraal of graad 3 tot 4 unilateraal.

EN

Ten minste 1 kenmerk van SpA, overeenkomstig de ASAS-criteria (Rudwaleit et al. 2009; Sieper et al. 2009), vermeld in Bijlage 5.;[2] Patiënten hebben een voorgeschiedenis van rugpijn  $\geq 3$  maanden met leeftijd bij ontstaan  $< 45$  jaar.;[3] Een actieve rad-axSpA hebben gedefinieerd als BASDAI  $\geq 4$  en totale rugpijn  $\geq 4$  (Sieper et al. 2009, vak 25 Pijn in wervelkolom) op een NRS bij de screening en baseline.;[4] Moeten een eerdere behandeling hebben gehad met ten minste 1 en niet meer dan 2 TNF-remmers. De patiënt moet ten

minste 1 TNF-remmer hebben gestaakt vanwege intolerantie of een inadequate respons (gedefinieerd als: Naar de mening van de onderzoeker heeft de patiënt een inadequate respons gehad op ten minste 12 weken behandeling met een TNF-remmer in een adequate dosis). NB: De volgende uitwasperiodes moeten worden gevolgd vóór randomisatie bij de baseline: etanercept  $\geq$  28 dagen; infliximab, adalimumab of certolizumab pegol  $\geq$  60 dagen; golimumab  $\geq$  90 dagen.;[5] Moeten een inadequate respons hebben gehad, zoals bepaald door de onderzoeker, op 2 of meer NSAID's in het therapeutische dosisbereik bij een totale duur van ten minste 4 weken OF een voorgeschiedenis van intolerantie voor NSAID's hebben.;[6] Patiënten moeten een voorgeschiedenis hebben van eerdere therapie voor axSpa van ten minste 12 weken vóór de screening. Voorbeelden van een eerdere therapie zijn onder andere fysiotherapie, NSAID's en behandeling met TNF-remmer.;[7] Bij gebruik van NSAID's of COX-2-remmers (cyclo-oxygenase-2-remmers), moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste 2 weken vóór randomisatie bij de baseline.;Kenmerken van patiënt [8] Een ambulante mannelijke of vrouwelijke patiënt  $\geq$  18 jaar oud ten tijde van screening.;[9] Moet ermee instemmen een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen;- Voor mannelijke patiënten: stemt ermee in een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van wat het langst is. Anticonceptiemethoden zijn onder andere condooms met zaaddodend middel en sterilisatie van de man.

OF

- Voor vrouwelijke patiënten die een kind kunnen krijgen: test negatief voor zwangerschap en stemt ermee in een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen of aan onthouding te doen tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van wat het langst is. Anticonceptiemethoden zijn onder andere: orale anticonceptiva, hormoonpleister, injecteerbare of implanteerbare anticonceptiva, spiraaltje, vaginale ring, pessarium met zaaddodende gel, of condoom met zaaddodend schuim.

OF

- Voor vrouwelijke patiënten die geen kind kunnen krijgen: negatief testen voor zwangerschap en hoeft geen anticonceptiemethode te gebruiken. Geen kind kunnen krijgen wordt gedefinieerd als:

- Vrouwen die chirurgisch gesteriliseerd zijn (hysterectomie of bilaterale oöforectomie of tubaligatie)

of

- vrouwen die  $\geq$  60 jaar oud zijn

of

- Vrouwen  $\geq$  40 en  $<$  60 jaar oud die  $\geq$  12 maanden geen menstruatie meer hebben gehad en een FSH-test (test op follikelstimulerend hormoon) om de onvruchtbaarheid te bevestigen ( $\geq$  40 mIE/ml of  $\geq$  40 IE/l).;Geïnformeerde toestemming

[10] Moet schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven die is goedgekeurd door Lilly, of een door Lily aangewezen organisatie en de Institutionele Beoordelingsraad (IRB)/Medisch-Ethische Toetsingscommissie (MET) van het centrum.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen**

## (Exclusiecriteria)

De patiënten worden uitgesloten van inschrijving voor het onderzoek als ze voldoen aan één van de volgende criteria bij de screening of zoals gespecificeerd:;Aandoeningen

[11] Totale ankylose van de wervelkolom hebben, zoals lokaal beoordeeld op basis van laterale radiografieën van de cervicale en lumbale wervelkolom.;[12] Een voorgeschiedenis hebben van andere systemische inflammatoire ziekten die de evaluaties van het nut van de ixekizumabtherapie kunnen verstoren (waaronder, maar niet beperkt tot lupus, vasculitis of RA) of andere chronische pijn-aandoeningen (waaronder, maar niet beperkt tot fibromyalgie). NB: Patiënten met psoriasis die geen systemische behandeling nodig hebben, waaronder, maar niet beperkt tot orale middelen of biologische therapieën, kunnen worden opgenomen, op voorwaarde dat deze patiënten voldoen aan de inclusiecriteria.;[13] Een actieve ziekte van Crohn (Crohn's disease; CD) of actieve colitis ulcerosa (CU) hebben. NB: Patiënten kunnen worden ingeschreven als ze een voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte hebben, waaronder CD en CU, maar geen exacerbatie hebben gehad in de  $\geq 6$  maanden vóór randomisatie bij de baseline en, als ze momenteel een behandeling volgen, moeten ze op een stabiele behandeling zijn  $\geq 6$  maanden vóór randomisatie bij de baseline.;[14] Bewijs hebben van een actieve uveïtis anterior (een acute episode) in de laatste 42 dagen vóór de randomisatie bij de baseline.;[15] Een lymfoproliferatieve ziekte of een voorgeschiedenis daarvan hebben, of tekenen of symptomen van een lymfoproliferatieve ziekte binnen 5 jaar vóór randomisatie bij de baseline; of een actieve maligne ziekte hebben of voorgeschiedenis daarvan binnen 5 jaar vóór randomisatie bij de baseline.;[16] Een voorgeschiedenis hebben van hyperhydratie, myocardinfarct (MI), decompensatio cordis, of bewijs van een nieuwe ischemische hartziekte of, naar de mening van de onderzoeker, andere ernstige hartziekte binnen 12 weken vóór randomisatie bij de baseline.;[17] Aanwezigheid van belangrijke cerebrovasculaire/cardiovasculaire voorvallen die niet onder controle zijn (bijvoorbeeld onstabiel angina, onstabiele hypertensie, matig tot ernstig hartfalen [New York Heart Association klasse III/IV], of cerebrovasculair accident) bij de screening die, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico vormen voor de patiënt als deze zou deelnemen aan het onderzoek of de interpretatie van gegevens zou verstoren.;[18] Aanwezigheid van een comorbide stoornis van de ademhaling, lever, nieren, het maag-darmstelsel, endocriene stelsel of bloed bij de screening, die naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico oplevert voor de patiënt als deze zou deelnemen aan het onderzoek of de interpretatie van gegevens zou verstoren.;[19] Aanwezigheid van een neurologische of neuropsychiatrische stoornis bij de screening die, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico oplevert voor de patiënt als deze zou deelnemen aan het onderzoek of de interpretatie van gegevens zou verstoren.;[20] Aanwezigheid van een belangrijke neuropsychiatrische aandoening die niet onder controle is; een recente voorgeschiedenis hebben (30 dagen voor screeningbezoek [bezoek 1] en op enig moment tussen het screeningbezoek [bezoek 1] en de randomisatie bij de baseline [bezoek 2]) van suïdepoging; of een score van 3 hebben voor onderdeel 12 (Gedachten aan dood of zelfmoord) van de QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report - 16 items) bij de screening of randomisatie bij de baseline of naar het klinisch oordeel van de onderzoeker een risico op zelfmoord lopen. ;[21] Aanwezigheid van een demyelinisatiestoornis of persoonlijke voorgeschiedenis of familiegeschiedenis (familielid in de 1e graad) daarvan hebben. NB: Eerste graad betekent kind, ouder, broer of zus, op

voorwaarde dat er een bloedband bestaat.:[22] Patiënten die:

- in de laatste 12 weken vóór randomisatie bij de baseline:
  - o een ernstige infectie hebben gehad (bijvoorbeeld longontsteking, cellulitis),
  - o zijn opgenomen in een ziekenhuis voor een infectie,
  - o of intraveneus (i.v.) antibiotica hebben gekregen voor een infectie,
- of in de laatste 24 weken vóór randomisatie bij de baseline een ernstige bot- of gewrichtsinfectie hebben gehad
- of ooit hebben gehad,
- o een infectie van een kunstgewricht,
- o een infectie die steeds vaker optreedt in een immunologisch verzwakte gastheer (waaronder, maar niet beperkt tot *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, symptomatische histoplasmose of coccidioïdomycose);[23] Een bekende immunodeficiëntie hebben of dusdanig immunologisch verzwakt zijn dat deelname aan het onderzoek een onacceptabel risico zou vormen voor de patiënt.:[24] Herpes zoster of andere klinisch manifeste varicellazoster-virusinfectie hebben of hebben gehad binnen 12 weken vóór randomisatie bij de baseline.:[25] Een andere actieve of recente infectie hebben gehad binnen 4 weken vóór randomisatie bij de baseline die, naar de mening van de onderzoeker, een onacceptabel risico voor de patiënt zou opleveren bij deelname aan het onderzoek. NB: Deze patiënten mogen één keer opnieuw worden gescreend  $\geq 4$  weken na het verdwijnen van de symptomen.:[26] Een bekende allergie of overgevoeligheid hebben voor een biologische therapie die een onacceptabel risico zou vormen voor de patiënt bij deelname aan dit onderzoek.:[27] Een chirurgische behandeling hebben gehad van een gewricht dat wordt geëvalueerd in het onderzoek binnen 8 weken vóór randomisatie bij de baseline of een chirurgische behandeling nodig zal hebben van een gewricht dat wordt geëvalueerd in het onderzoek tijdens de eerste 16 weken van het onderzoek.:[28] Een zware operatie hebben ondergaan binnen 8 weken vóór randomisatie bij de baseline, of een zware operatie moeten ondergaan tijdens het onderzoek die, naar de mening van de onderzoeker en in overleg met Lilly of de door Lilly aangewezen organisatie, een onacceptabel risico zou vormen voor de patiënt. Eerdere/Huidige therapie of ervaring met klinisch onderzoek;[29] cDMARD's en/of andere therapieën hebben gehad waaronder, maar niet beperkt tot: goudzouten, cyclosporine, azathioprine, dapsone, 6-mercaptopurine, mycofenolaat-mofetil of andere immunosuppressiva binnen 4 weken vóór randomisatie bij de baseline. Uitzondering: MTX (oraal of parenteraal tot 25 mg/week), sulfasalazine (tot 3 g/dag) of hydroxychloroquine (tot 400 mg/dag) zijn mogelijk toegestaan INDIEN in een stabiele dosis gedurende ten minste 4 weken vóór randomisatie bij de baseline

EN

indien gebruikt, mag niet in combinatie zijn met andere cDMARD's. NB: Als MTX wordt gebruikt, moet de lokale zorgstandaard worden gevolgd voor gelijktijdige toediening van foliumzuur met MTX.:[30] Gebruik van orale corticosteroïden  $> 10$  mg/dag prednison of equivalent daarvan. NB: Als patiënten prednison of een equivalent daarvan gebruiken en de dosis is  $\leq 10$  mg/dag, moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste 4 weken vóór randomisatie bij de baseline.:[31] Een eerdere behandeling met een biologisch of ander immunomodulerend middel hebben gevolgd of momenteel volgen, met inbegrip van experimentele therapieën (waaronder, maar niet beperkt tot Januskinaseremmers (JAK-remmers), of therapieën die gericht zijn op IL-1, IL-6, IL-23, IL-17 [waaronder ixekizumab], IL-17R, of op T-cellen of B-cellen). NB: Een eerdere therapie met een TNF-remmer is toegestaan.:[32] Momenteel zijn ingeschreven in, hebben deelgenomen aan of zijn gestopt

met een klinisch onderzoek met een experimenteel product of niet-goedgekeurd gebruik van een geneesmiddel of hulpmiddel binnen de laatste 30 dagen voor de screening of een periode van ten minste 5 halfwaardetijden na de laatste toediening van het geneesmiddel, afhankelijk van wat het langste is. NB: Experimentele geneesmiddelen die een biologisch of andere immunomodulerend middel zijn, zijn niet toegestaan ongeacht de uitwasperiode (beschreven in criterium hierboven).;[33] Zijn momenteel ingeschreven in een ander klinisch onderzoek met een experimenteel product of een ander type medisch-wetenschappelijk onderzoek dat wetenschappelijk of medisch niet compatibel met dit onderzoek wordt geacht.;[34] Eerder een behandeling met denosumab hebben gevolgd of deze nu volgen.;[35] Parenterale glucocorticoïden hebben toegediend gekregen via een intra-articulaire, intramusculaire of i.v. injectie binnen 6 weken vóór randomisatie bij de baseline, of verwachten een parenterale injectie van glucocorticosteroiden te krijgen tijdens de toedieningsperiode van de geblindeerde behandeling (periode 2) van het onderzoek;[36] Gebruik van opiaatanalgetica in een gemiddelde dagelijkse dosis van > 30 mg/dag morfine of equivalent, of gebruik van variabele doses van een opiaatanalgeticum binnen 6 weken vóór randomisatie bij de baseline.;[37] Vaccinatie met een levend vaccin hebben gehad binnen 12 weken vóór randomisatie bij de baseline, of van plan zijn vaccinatie met een levend vaccin te krijgen tijdens het onderzoek, of binnen 12 weken na voltooiing van de behandeling in dit onderzoek, of hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek met een vaccin binnen 12 weken vóór randomisatie bij de baseline.

De onderzoekers moeten de vaccinatiestatus van hun patiënten beoordelen en zich houden aan de lokale richtlijnen voor vaccinatie van volwassenen met niet-levende vaccins die zijn bedoeld om besmettelijke ziekten te voorkomen vóór de therapie. NB: Gedode/inactieve of subunit vaccins zijn naar verwachting veilig; hun werkzaam bij gelijktijdige behandeling met ixekizumab is echter niet bekend.;[38] Een vaccinatie hebben gehad met BCG 'Bacillus Calmette-Guérin) binnen 12 maanden vóór randomisatie bij de baseline, of van plan zijn deze vaccinatie met BCG te krijgen tijdens het onderzoek, of binnen 12 maanden na voltooiing van de behandeling in dit onderzoek.

Diagnostische evaluaties;[39] Een lichaamstemperatuur van  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100,5^{\circ}\text{F}$ ) hebben bij randomisatie bij de baseline. NB: Deze patiënten kunnen één keer opnieuw worden gescreend  $\geq 4$  weken na de gedocumenteerde verdwijning van de verhoogde temperatuur.;[40] Bewijs hebben van een actieve of latente tbc, of het vermoeden daarvan (zie Rubriek 5.3 voor herscreening en Rubriek 8.4.6 voor meer informatie over bepaling volledige uitsluitingscriterium tbc).;[41] Positief zijn voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) serologie; dat wil zeggen, positief zijn voor antistoffen tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIVAb).;[42] Teken hebben van of positief testen voor hepatitis B-virus (HBV) door positief te testen voor: 1) HBV oppervlakteantigeen-antigen (HBsAg+), OF 2) anti-hepatitis B core antilichaam (HBcAb+) en HBV DNA-positief zijn. NB: Patiënten die HBcAb+ en HBV DNA-negatief zijn mogen worden ingeschreven in het onderzoek. Patiënten die aan deze criteria voldoen bij de screening worden geïdentificeerd door het centraal laboratorium en gevolgd tijdens het onderzoek zoals nader beschreven in Rubriek 8.4.10.2 van het protocol.;[43] Bewijs hebben van of positief testen voor hepatitis C-virus (HCV). Een positieve test voor HCV wordt gedefinieerd als: 1) positief voor hepatitis C-antilichaam (anti-HCV-Ab) en 2) positief in een bevestigende test op HCV (bijvoorbeeld een HCV polymerasekettingreactie);[44] Afwijkingen hebben op het elektrocardiogram (ecg) die als klinisch significant worden beschouwd en een onaanvaardbaar risico voor de patiënt zouden opleveren bij deelname aan het onderzoek.

De laboratoriumtests mogen niet worden herhaald, tenzij bij een technische fout of als er een klinische reden is om te geloven dat een test moet worden herhaald binnen de screeningperiode. De laboratoriumtests kunnen maximaal 1 keer worden herhaald, en de resultaten moeten zijn ontvangen en geëvalueerd vóór randomisatie. Patiënten komen niet in aanmerking als de recentste laboratoriumtests voldoen aan een van de volgende criteria:;[45] Bij de screening een aantal neutrofielen  $< 1.500$  cellen/ $\mu\text{l}$  ( $< 1,50 \times 10^3/\mu\text{l}$  of  $< 1,50$  GI/l) hebben.;[46] Bij de screening een aantal lymfocyten  $< 800$  cellen/ $\mu\text{l}$  ( $< 0,80 \times 10^3/\mu\text{l}$  of  $< 0,80$  GI/l) hebben.;[47] Bij de screening een aantal bloedplaatjes  $< 100.000$  cellen/ $\mu\text{l}$  ( $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  of  $< 100$  GI/l) hebben.;[48] Bij de screening een aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT)  $> 2,5$  keer de bovengrens van de normaalwaarde ( $> 2,5 \times \text{ULN}$ ) hebben.;[49] Bij de screening een totaal aantal witte bloedcellen (WBC)  $< 3000$  cellen/ $\mu\text{l}$  ( $< 3,00 \times 10^3/\mu\text{l}$  of  $< 3,00$  GI/l) hebben.;[50] Bij de screening een hemoglobine  $< 8,5$  g/dl (85,0 g/l) voor mannelijke patiënten en  $< 8,0$  g/dl (80 g/l) voor vrouwelijke patiënten hebben. ;[51] Een ander resultaat van een klinische laboratoriumtest bij de screening hebben dat buiten het normale referentiegebied voor de populatie valt en volgens de onderzoeker klinisch significant wordt geacht.;Overige uitsluitingen [52]  $> 450$  ml bloed hebben gedoneerd binnen de laatste 4 weken vóór de screening, of van plan zijn bloed te doneren tijdens het onderzoek. NB: Patiënten die bloed hebben gedoneerd kunnen één keer opnieuw worden gescreend als  $\geq 4$  weken zijn verstreken sinds de eerste screening.;[53] Een vrouw zijn die moedermelk afscheidt of borstvoeding geeft.;[54] Een personeelslid zijn van het onderzoekscentrum dat rechtstreeks verbonden is aan dit onderzoek en/of zijn/haar directe familie. Directe familie wordt gedefinieerd als een echtgeno(o)t(e), ouder, kind, broer of zus, hetzij biologisch hetzij wettig geadopteerd.;[55] Een werknemer zijn van Lilly of de door Lilly aangewezen organisatie of werknemer van een externe organisatie die betrokken is bij het onderzoek.;[56] Net bereid of in staat zijn om een toestel voor gegevensverzameling te gebruiken om gegevens van de patiënt rechtstreeks te registreren.;[57] Een andere aandoening hebben die belet dat de patiënt, naar de mening van de onderzoeker, het protocol naleeft en voltooit.;[58] Patiënten die een contra-indicatie hebben voor MRI (bijvoorbeeld, claustrofobie, pacemaker, aneurysmaclips, intraoculaire metaalfragmenten) (dit exclusiecriteria is alleen van toepassing op het MRI-addendum van het protocol. Patiënten die voldoen aan de andere inclusiecriteria en niet voldoen aan deze eis mogen toch deelnemen aan het onderzoek).;vrouwen die zwanger zijn.

## 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: | 28-07-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 16                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Ixekizumab                                       |
| Generieke naam: | Ixekizumab                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 26-01-2016                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 04-04-2016                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 10-10-2016                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 14-10-2016                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 26-10-2016                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 18-01-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 01-02-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 16-03-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 30-03-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 06-07-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 18-07-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 06-12-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 20-12-2017                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Datum:              | 11-02-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 13-02-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |

## 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  | EUCTR2015-003937-84-NL |
| CCMO     | NL55640.048.16         |

## Resultaten

Datum resultaten gemeld: 30-10-2020

### Datum eerste publicatie onderzoek

30-10-2020