

IM011-077 - Een open-label, multicenter onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van deucravacitinib op de lange termijn te evalueren bij deelnemers met een gematigde tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn of gematigde tot ernstige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 20-07-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Het onderzoek IM011-077 is een gerandomiseerd, open-label, multicenter, klinisch fase 2-onderzoek dat is opgezet voor het beoordelen van de veiligheid, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van en van de biomarkerrespons bij tweemaal daags 6 mg...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maag-darmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51428

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM011-077

Aandoening

- Maag-darmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Inflammatory Bowel Disease (IBD), maag-darmstelsel aanvalt

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa, gerichte therapie, TYK 2, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid van langdurig gebruik van deucravacitinib bij deelnemers met matige tot ernstige ziekte van Crohn.

Dit wordt gemeten aan de hand van het aantal en het aandeel deelnemers met bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de deelname aan het onderzoek en belangrijke bijwerkingen tijdens het onderzoek.

Het aantal en het aandeel deelnemers met afwijkingen bij het laboratoriumonderzoek, het ECG en de meting van vitale functies in de loop van de tijd.

Veranderingen ten opzichte van dag 1 in het laboratoriumonderzoek, het ECG en de vitale functies worden ook gemeten.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelen van het onderzoek zijn:

- Beoordelen van het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib bij deelnemers met matige tot ernstige colitis ulcerosa en ziekte van Crohn.

Dit wordt gemeten aan de hand van een aantal factoren, waaronder het aandeel deelnemers met klinische remissie, klinische respons, endoscopische respons, endoscopische remissie, histologische remissie, slijmvliesgenezing.

- Beoordelen van het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Dit wordt gemeten aan de hand van een aantal factoren, waaronder de vragenlijst voor inflammatoire darmziekte, de vragenlijst voor ontlastingsfrequentie en de ontlastingsdrangrespons.

- Verkrijgen van gegevens over het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib op het gezondheidszorggebruik.

Dit wordt gemeten aan de hand van het aandeel deelnemers met ziekenhuisopnamen en chirurgische ingrepen in verband met inflammatoire darmziekte.

- Verkrijgen van gegevens over het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib op de farmacokinetiek.

Dit wordt gemeten aan de hand van deucravacitinibconcentraties in plasmamonsters in de loop van het onderzoek.

- Verkrijgen van gegevens over het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib op biomarkers.

Dit wordt gemeten aan de hand van de verandering in de fecale calprotectine- en lactoferrinwaarden ten opzichte van de baseline in de loop van de tijd en de verandering in inflammatoire biomarkers ten opzichte van de baseline in de loop van de tijd in het bloed en weefsels.

- Beoordelen van de invloed van de serologische SARS-CoV-2-status bij deelnemers die deucravacitinib gebruiken.

Dit wordt gemeten aan de hand van controle van de SARS-CoV-2-waarden in het bloed in de loop van het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IM011-077 is een multicenter, open-label fase 2-onderzoek met patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa en ziekte van Crohn. In dit onderzoek

worden de veiligheid en de werkzaamheid van deucravacitinib (BMS-986165) op de lange termijn beoordeeld. Er zullen naar verwachting 300 deelnemers uit de overkoepelende onderzoeken doorstromen naar het onderzoek IM011-077. Alle deelnemers moeten aan een van de overkoepelende onderzoeken (onderzoek IM011-023, IM011-024 of IM011-127) hebben deelgenomen en moeten aan alle geschiktheidscriteria voldoen.

Er zullen naar verwachting 300 deelnemers uit de overkoepelende onderzoeken doorstromen naar het onderzoek IM011077. Alle deelnemers moeten aan een van de overkoepelende onderzoeken (onderzoek IM011023, IM011024 of IM011127) hebben deelgenomen en moeten aan alle geschiktheidscriteria voldoen.

Deelnemers krijgen tweemaal daags 6 mg deucravacitinib via de mond in tabletvorm.

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn chronische inflammatoire aandoeningen van het maag-darmkanaal die invloed hebben op de mortaliteit en de kwaliteit van leven. De behandeling van deze aandoeningen vraagt uitzonderlijk veel van diverse zorgverleners. Ondanks de nieuwe behandelingsmogelijkheden die in de afgelopen jaren beschikbaar zijn geworden, blijven de uitdagingen aanzienlijk. De huidige behandelingen zijn vaak niet effectief en leiden slechts tot een tijdelijke respons. In andere gevallen kunnen de behandelingschema's toxische bijwerkingen veroorzaken. Er is een significante behoefte aan goed verdraagbare en effectieve behandelingen.

Deucravacitinib is een selectieve tyrosinekinase 2-remmer (TyK2-remmer). TyK2 is een enzym dat is betrokken bij diverse signaalroutes in de cel die bekend zijn als cytokinen: signalering van interleukine (IL)-12, IL-23 en interferon (IFN) type I. Het enzym TyK2 werkt door het versnellen van de overdracht van fosfaatgroepen van hoogenergetische, fosfaatdonerende moleculen aan specifieke eiwitten. Dit proces is ook bekend als fosforylering. De fosforylering van deze eiwitten resulteert in verdere activering van specifieke responsen voor deze signaalroutes.

TyK2 komt wijdverbreid tot expressie. Van TyK2-afhankelijke signaalroutes en de chemische boodschappers die ze moduleren wordt gedacht dat ze betrokken zijn bij de totstandkoming en de ontwikkeling van diverse immuungemedieerde aandoeningen, waaronder colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn, psoriasis, artritis psoriatica en systemische lupus erythematosus (SLE).

De gegevens van dit onderzoek worden geanalyseerd voor het volgende:
(i) Beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid van langdurig gebruik van deucravacitinib bij deelnemers met matige tot ernstige colitis ulcerosa en ziekte van Crohn.

(ii) Beoordelen van langdurig gebruik van deucravacitinib bij deelnemers met matige tot ernstige colitis ulcerosa en ziekte van Crohn.

(iii) Beoordelen van het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

(iv) Verkrijgen van gegevens over het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib op het gezondheidszorggebruik.

(v) Verkrijgen van gegevens over de farmacokinetiek van langdurig gebruik van deucravacitinib na langdurig gebruik bij deelnemers.

(iv) Verkrijgen van gegevens over het effect van langdurig gebruik van deucravacitinib op biomarkers.

(vii) Beoordelen van de veiligheidsinvloed van de serologische SARS-CoV-2-status bij deelnemers die deucravacitinib gebruiken.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek IM011-077 is een gerandomiseerd, open-label, multicenter, klinisch fase 2-onderzoek dat is opgezet voor het beoordelen van de veiligheid, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van en van de biomarkerrespons bij tweemaal daags 6 mg deucravacitinib bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa en ziekte van Crohn.

Onderzoeksopzet

Er zullen ongeveer 300 patiënten meedoen aan het onderzoek. Het totale aantal patiënten dat in Nederland zal meedoen, is afhankelijk van het aantal geschikte deelnemers dat een van de overkoepelende onderzoeken volledig doorloopt. Er zijn 3 overkoepelende fase 2-onderzoeken met deucravacitinib van BMS: één voor deelnemers met matige tot ernstige ziekte van Crohn (onderzoek IM011023) en twee voor deelnemers met matige tot ernstige colitis ulcerosa (onderzoek IM011024 en IM011127).

De deelname aan het onderzoek duurt ongeveer 6 jaar. De exacte duur is afhankelijk van hoe goed de deelnemer het onderzoeksmiddel verdraagt.

Het onderzoek is verdeeld in drie perioden:

- keuring
- Behandeling: tot 6 jaar
- Opvolging: 4 weken (28 dagen)

Tijdens het keuringsbezoek ondergaat de deelnemer een onderzoek waarmee kan worden bevestigd of de deelnemer kan meedoen. Bij dit onderzoek horen een lichamelijk onderzoek, een ECG, meting van het gewicht en de vitale functies en verzameling van bloed-, urine- en ontlastingsmonsters. Er kan ook een endoscopie met biopsie worden uitgevoerd.

Als dit keuringsbezoek minder dan 14 dagen na het laatste bezoek van het overkoepelende onderzoek plaatsvindt, wordt er slechts één set monsters verzameld en worden de resultaten gebruikt in beide onderzoeken. Als dit bezoek ten minste 14 dagen en maximaal 28 dagen na het laatste bezoek van het overkoepelende onderzoek plaatsvindt, moeten bepaalde procedures opnieuw worden uitgevoerd. Dat geldt dan niet voor de endoscopie met biopsie. Als dit bezoek meer dan 28 dagen na het laatste bezoek van het overkoepelende onderzoek plaatsvindt, moeten alle procedures opnieuw worden uitgevoerd. De onderzoeker vertelt de deelnemer dan of de endoscopie met biopsie ook opnieuw moet worden uitgevoerd.

Alle deelnemers krijgen 6 mg deucravacitinib per dag in tabletvorm. Het onderzoeksmiddel moet eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds worden ingenomen.

Patiënten die de behandelingsperiode volledig hebben doorlopen en patiënten die vóór het einde van de behandelingsperiode permanent stoppen met het gebruik van het onderzoeksmiddel, stromen door naar een opvolgingsperiode van 4 weken.

Commissie voor gegevenscontrole

Een commissie voor gegevenscontrole beoordeelt de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers. De commissie voor gegevenscontrole beoordeelt de verzamelde gegevens van dit onderzoek regelmatig en adviseert de sponsor over de aanhoudende veiligheid van de onderzoeksdeelnemers en de aanhoudende geldigheid en wetenschappelijke waarde van het onderzoek.

De commissie voor gegevenscontrole ontvangt in regelmatige geplande bijeenkomsten en indien nodig op ad-hocbasis gegevensoverzichten en -lijsten voor het beoordelen van de veiligheid van het onderzoek. De commissie voor gegevenscontrole ontvangt ook rapporten met informatie over vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen met betrekking tot deucravacitinib en aanbevelingen van andere commissies voor gegevenscontrole die het klinische ontwikkelingsprogramma voor deucravacitinib ondersteunen.

Periodieke veiligheidsbeoordelingen van de commissie voor gegevenscontrole omvatten alle bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en belangrijke bijwerkingen. Op basis van de beoordeling van de veiligheidsgegevens doet de commissie voor gegevenscontrole een aanbeveling met betrekking tot het voortzetten van het onderzoek, al dan niet met aanpassingen, of het stopzetten van het onderzoek. De commissie voor gegevenscontrole kan vragen om bepaalde werkzaamheidsgegevens

van de geblindeerde overkoepelende onderzoeken voor het uitvoeren van een voordeel-risicobeoordeling en het beoordelen van de onderzoeksvoortzetting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die de keuringsprocedures hebben ondergaan (maximale duur van 28 dagen) en die voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria worden op dag 1 van de behandelingsperiode gerandomiseerd. Alle deelnemers krijgen tweemaal daags 6 mg deucravacitinib via de mond in tabletvorm gedurende maximaal 6 jaar. Deelnemers ondergaan dezelfde onderzoeksevaluatieprocedures tijdens de behandeling: beoordelingen van de medische voorgeschiedenis, eerder medicatiegebruik, gelijktijdig medicatiegebruik, tabaksgebruik, ontlastingsfrequentie bij de baseline; verzameling van bloed, ontlasting en urine voor controle van de veiligheid, de farmacokinetiek en biomarkers, bewaking van de vitale functies, endoscopie met biopsieën, ECG, aanvullende werkzaamheidsbeoordelingen, vragenlijsten en verzameling van door de patiënt gemelde resultaten in dagelijks in te vullen elektronische dagboeken. Als deelnemers de behandelingsperiode van het onderzoek volledig hebben doorlopen, begint het laatste deel van het onderzoek: de opvolgingsperiode. Tijdens deze periode blijft de onderzoeker de gezondheid van de patiënten beoordelen. De opvolgingsperiode omvat 1 bezoek aan het onderzoekscentrum. Er kunnen aanvullende bezoeken worden toegevoegd als de onderzoeker van mening is dat dat nodig is voor het verder beoordelen van de veiligheid of de werkzaamheid van het onderzoeksmiddel.

Inschatting van belasting en risico

Diverse onderzoeksbronnen duiden erop dat de remming van TYK2-signalering door deucravacitinib gunstig zou kunnen zijn voor patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.

Deucravacitinib is eerder onderzocht in de overkoepelende onderzoeken IM011-023 (voor deelnemers met matige tot ernstige ziekte van Crohn), IM011-024 en IM011-127 (voor deelnemers met matige tot ernstige colitis ulcerosa).

Onderzoek IM011-127 was het eerste onderzoek met patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa. In dit placebogecontroleerde onderzoek kregen de deelnemers tweemaal daags 6-12 mg deucravacitinib gedurende maximaal 52 weken. Het huidige onderzoek (IM011-077) is opgezet voor nauwkeurige controle van de veiligheid van patiënten gedurende een langere periode (6 jaar). Deelnemers die in het onderzoek worden ingesloten, hebben 1 tot 2 jaar veiligheidscontrole ondergaan tijdens het gebruik van deucravacitinib. De veiligheidscontrole vindt plaats in onderzoekscentra, door de sponsor en door een externe onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole.

De inclusie-/ exclusiecriteria, onderzoeken en procedures voor dit onderzoek sluiten aan bij de overkoepelende onderzoeken. Dankzij de gelijkenis van de onderzoeken kunnen gegevens van het huidige onderzoek niet alleen op zichzelf worden beoordeeld, maar ook worden vergeleken met de in de overkoepelende

onderzoeken verzamelde gegevens. Dit kan nuttig zijn voor de dosisselectie voor fase 3-onderzoeken naar deucravacitinib.

De veiligheid en de verdraagbaarheid van deucravacitinib zijn in fase 2-onderzoeken bij diverse doses (waaronder 6 mg) onderzocht bij gezonde vrijwilligers en patiënten met psoriasis. De resultaten van deze onderzoeken duiden op een algemene gunstige voordeel-risicobeoordeling voor het onderzoeken van verdere behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Belangrijke bijwerkingen zijn gedefinieerd op basis van het werkingsmechanisme van BMS-986165 en het waargenomen veiligheidsprofiel in het klinisch onderzoeksprogramma met BMS-986165. De geschiktheids- en randomisatiecriteria zijn duidelijk gedefinieerd om het risico op belangrijke bijwerkingen, zoals infecties of maligniteiten, die verband kunnen houden met het gebruik van immunomodulators tot een minimum te beperken. (Deucravacitinib is een experimentele immunomodulator en een potentiële immunosuppressor.) Regelmatige onderzoeksbezoeken en veiligheidsbeoordelingen, met bewaking van de veiligheid van de proefpersonen door onderzoekers, de sponsor en de commissie voor gegevenscontrole, zijn opgezet ter bevordering van de veiligheid van de proefpersonen in dit onderzoek. Alle deelnemers mogen de toegestane standaardtherapie blijven gebruiken. Het protocol bevat details over het behandelen van behandelingsfalen en verhoging van de activiteit van inflammatoire darmziekte.

Voorafgaand aan de insluiting wordt onderzoek uitgevoerd om deelnemers met een COVID-19-infectie uit te sluiten. De onderzoeksbehandeling wordt onderbroken in het geval van een positief resultaat van een SARS-CoV-2-test of klinisch vermoeden van een COVID-19-infectie.

Commissie voor gegevenscontrole

Een externe, onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole houdt toezicht op de veiligheid van de patiënten in dit onderzoek. De commissie voor gegevenscontrole beoordeelt de verzamelde gegevens van dit onderzoek regelmatig en adviseert de sponsor over de aanhoudende veiligheid van de proefpersonen in het onderzoek de nog te rekruteren proefpersonen en over de aanhoudende geldigheid en wetenschappelijke waarde van het onderzoek.

De commissie voor gegevenscontrole ontvangt in periodiek geplande bijeenkomsten en indien nodig op ad-hocbasis overzichten en lijsten van gegevens om de veiligheid te kunnen beoordelen. De commissie voor gegevenscontrole ontvangt ook rapporten met informatie over vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen met betrekking tot deucravacitinib.

Regelmatige veiligheidsbeoordelingen door de commissie voor gegevenscontrole omvatten alle bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en bijwerkingen van bijzonder

belang. Op basis van de beoordeling van de veiligheidsgegevens doet de commissie voor gegevenscontrole een aanbeveling met betrekking tot het voortzetten van het onderzoek, al dan niet met aanpassingen, of het stopzetten van het onderzoek.

Het gebruik van deucravacitinib kan klinische voordelen en verbeterde resultaten tot gevolg hebben voor patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Bij het gebruik van experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken horen echter bekende en onbekende risico's. De risico's in verband met het gebruik van het onderzoeksmiddel en de procedures worden beschreven in de patiënteninformatiebrief om er zeker van te zijn dat de patiënten volledig op zijn geïnformeerd voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek.

Als onderdeel van het onderzoek wordt van patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken aan het ziekenhuis brengen, waar ze lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies, endoscopie, biopsie, ECG en bloed-, ontlastings- en urineonderzoek ondergaan voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vruchtbare vrouwen) en controle op bijwerkingen.

Bij bepaalde bezoeken wordt voor onderzoeksdoeleinden (farmacokinetiek en biomarkeronderzoeken) ook bloed afgenomen.

Patiënten wordt gevraagd om tijdens de keuringsperiode en de behandelingsperiode dagelijks een elektronisch dagboek over hun ontlastingsfrequentie in te vullen. Ook moeten ze op diverse momenten tijdens het onderzoek vragenlijsten over hun colitis ulcerosa en ziekte van Crohn en hun kwaliteit van leven invullen.

Patiënten moeten tijdens de behandelingsperiode van maximaal 6 jaar tweemaal daags tabletten innemen. Het dagboek en het potje pillen worden door het personeel beoordeeld.

Proefpersonen moeten gedurende minimaal 10 uur voorafgaand aan het randomisatiebezoek (dag 1) en het bezoek in week 48 (bezoek 5) nuchter blijven, omdat bij deze bezoeken monsters voor nuchtere lipide- en glucosewaarden worden verzameld.

Vruchtbare vrouwen moeten ermee instemmen om tijdens de behandeling met het onderzoeksmiddel de instructies voor (een) anticonceptiemethode(n) te volgen.

Het gebruik van tabaksproducten wordt bij elk onderzoeksbezoek beoordeeld.

Het onderzoeksmiddel kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

Het gebruik van de onderzoeksmiddelen kan klinische voordelen en verbeterde resultaten tot gevolg hebben voor patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Bij het gebruik van experimentele geneesmiddelen en klinische

onderzoeken horen echter bekende en onbekende risico's. De risico's in verband met het gebruik van het onderzoeksmiddel en de procedures worden beschreven in de patiënteninformatiebrief om er zeker van te zijn dat de patiënten volledig op zijn geïnformeerd voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
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)

6.1 Inclusiecriteria

1) Ondertekend toestemmingsformulier

- a) Deelnemers dienen bereid te zijn om deel te nemen aan het onderzoek IM011077 en dienen in staat te zijn om het toestemmingsformulier te ondertekenen.
- b) Bereid en in staat om alle onderzoeksspecifieke procedures te ondergaan en bezoeken te brengen.

2) Kenmerken van deelnemers en beoogde ziekte

- a) Eerdere voltooide behandeling in de open-label verlengingsperiode van een van de overkoepelende onderzoeken naar de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.
- b) Klinische respons of klinische remissie in week 104 van het onderzoek IM011023 of IM011024 of in week 52 van het onderzoek IM011127;

- Bewijs van klinische respons of klinische remissie (ten opzichte van de baseline in het overkoepelende onderzoek), zoals gedefinieerd door CDAI of gewijzigde Mayo-score;

EN

- Geen verergering van endoscopiebevindingen (door SES-CD of endoscopische Mayo-subscore) ten opzichte van de baseline in het overkoepelende onderzoek (zoals lokaal beoordeeld).

3) Leeftijd en reproductieve status

Onderzoekers dienen vruchtbare vrouwelijke deelnemers en mannelijke deelnemers die seksueel actief zijn met vruchtbare vrouwen te informeren over het belang van het voorkomen van een zwangerschap en over de gevolgen van een onverwachte zwangerschap.

- De onderzoeker dient de werkzaamheid van de anticonceptiemethode in verband met de eerste dosis van de onderzoeksinterventie te beoordelen.
- Volgens de lokale wet- en regelgeving kan het gebruik van andere en/of aanvullende anticonceptiemethoden verplicht zijn.

a) Vrouwelijke deelnemers

- Vrouwen van 18 jaar, of de plaatselijk geldende leeftijd voor meerderjarigheid, en ouder ten tijde van de insluiting.
- Niet-vruchtbare vrouwen zijn vrijgesteld van de vereisten met betrekking tot anticonceptie.
- Vrouwelijke deelnemers moeten schriftelijk bewijs hebben voor het feit dat ze niet vruchtbaar zijn.
- Vruchtbare vrouwen moeten in de 24 uur voor aanvang van het gebruik van het onderzoeksmiddel een zeer gevoelige urinezwangerschapstest (minimale gevoeligheid van 25 IE/l of equivalente eenheden van humaan choriongonadotrofine) ondergaan en de uitslag daarvan moet negatief zijn. Als de uitslag van een urinetest niet als negatief kan worden bevestigd (bijv. geen eenduidig resultaat), moet er een serumzwangerschapstest worden uitgevoerd. Als de uitslag van de serumzwangerschapstest positief is, moet de deelnemer worden uitgesloten van deelname.
- De onderzoeker is verantwoordelijk voor het beoordelen van de medische voorgeschiedenis, de menstruatievoorgeschiedenis en de recente seksuele activiteit om het risico op inclusie van een vrouw met een vroege, niet-gedetectedeerde zwangerschap te beperken.
- Vruchtbare vrouwen moeten ermee instemmen de instructies voor (een)

anticonceptiemethode(n) te volgen, zoals hieronder beschreven en opgenomen in het toestemmingsformulier.

- Vruchtbare vrouwen mogen hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken.
- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en voldoet aan ten minste één van de volgende voorwaarden:

(1) Is geen vruchtbare vrouw, OF

(2) Is een vruchtbare vrouw en gebruikt (een) anticonceptiemethode(n), tijdens de behandelingsperiode (ten minste tot na de laatste dosis onderzoeksmiddel).

b) Mannelijke deelnemers

- Mannen van 18 jaar, of de plaatselijk geldende leeftijd voor meerderjarigheid, en ouder ten tijde van de insluiting.
- Mannelijke deelnemers dienen hun normale gebruik van anticonceptiemiddelen te handhaven (indien van toepassing), maar er zijn geen specifieke anticonceptiemaatregelen vereist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Medische condities

a) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

2) Exclusiecriteria m.b.t. maag en darmen

a) Huidige colonadenomen of -dysplasie, vastgesteld bij de endoscopie bij het laatste behandelingsbezoek van het overkoepelende onderzoek, of eerdere bevestigde colondysplasie in het overkoepelende onderzoek die niet is verholpen. Een deelnemer met adenomateuze poliepen kan in aanmerking komen als de poliepen volledig zijn verwijderd (gedocumenteerd) en de deelnemer geen poliepen meer heeft ten tijde van de insluiting (dag 1).

Een deelnemer met mucosale dysplasie kan in aanmerking komen als de dysplasie volledig is verwijderd/gereseceerd/verholpen (indien van toepassing, gedocumenteerd) en de proefpersoon geen dysplasie meer heeft ten tijde van de insluiting (dag 1). Dit dient voorafgaand aan de insluiting te worden besproken met de medische monitor/afgevaardigde van BMS.

Deelnemers moeten actueel zijn met betrekking tot controle op dysplasie en screening voor colorectale kanker (op basis van lokale richtlijnen).

3) Exclusiecriteria m.b.t. immuunsysteem en infectieziekten

a) Bekende ernstige infectie, gedefinieerd als een infectie waarvoor een ziekenhuisopname of parenterale (intramusculaire of intraveneuze) behandeling met antimicrobiële middelen (bijv. antibiotica, antivirale, antifungale of antiparasitaire middelen) is vereist, in de 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.

Het gebruik van antibiotica voor een ingreep, zoals een endoscopie, leidt niet tot uitsluiting van de deelnemer. Profylactisch gebruik van antibiotica dient te worden besproken met de medische monitor/afgevaardigde van BMS.

Bij een eventuele eerdere SARS-CoV-2-infectie moeten de symptomen zijn verdwenen en mogen er geen gevolgen van de infectie aanwezig zijn die zouden leiden tot een hoger risico bij het gebruik van het onderzoeksmiddel, op basis van de beoordeling van de onderzoeker in overleg met de medische monitor/afgevaardigde van BMS.

4) Eerdere/gelijktijdige therapie

a) Heeft een van de volgende therapieën ondergaan sinds de eerste dosis onderzoeksmiddel in het overkoepelende onderzoek of voorafgaand aan dag 1 in het onderzoek IM011077:

i) Behandeling met een immunomodulator voor de behandeling van inflammatoire darmziekte.

ii) Behandeling met een ander experimenteel middel dan deucravacitinib.

iii) Behandeling met D-penicillamine, leflunomide, thalidomide, S1P-remmers (bijv. ozanimod, fingolimod en etrasimod) of JAK-remmers (bijv. tofacitinib, upadacitinib en filgotinib).

b) Wordt momenteel behandeld of moet worden behandeld met een van de volgende therapieën:

i) Behandeling met corticosteroïden met een dosis die hoger is dan het prednisonequivalent van 7,5 mg/dag voor bijnierschorsinsufficiëntie.

ii) Behandeling met immunomodulatoren (bijv. azathioprine, 6-mercaptopurine en methotrexaat).

c) Behandeling met een levend vaccin of een verzwakt levend vaccin in de 90 dagen voorafgaand aan bezoek 1 van dit onderzoek.

d) Profylactisch gebruik van antibiotica dient te worden besproken met de medische monitor/afgevaardigde van BMS.

5) Bevindingen bij lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek

a) Bewijs van actieve of latente tuberculose.

Deelnemers bij wie een latente TB-infectie (LTBI) is vastgesteld in het overkoepelende onderzoek kunnen aan dit onderzoek meedoen als (1) er geen huidige tekenen of symptomen van actieve TB zijn en (2) de deelnemer een adequate, gedocumenteerde behandeling voor de LTBI heeft ondergaan in de 5 jaar voorafgaand aan de keuring van het overkoepelende onderzoek.

b) Bewijs van actieve hepatitis B-virusinfectie (HBV). Deelnemers die in het overkoepelende onderzoek elke 3 maanden een HBV-DNA-test moesten ondergaan, moeten in dit onderzoek ook elke 3 maanden een test ondergaan.

c) Klinisch significante afwijkingen bij laboratoriumonderzoek bij het tweede tot het laatste bezoek van het overkoepelende onderzoek of meest actuele beschikbare uitslag voorafgaand aan dag 1 met inbegrip van (maar niet beperkt tot):

i) Hematologie:

(1) Hemoglobinewaarde < 8,5 g/dl

(2) Leukocytentelling < $3,0 \times 10^9/l$ (< 3000/mm³)

(3) Lymfocytentelling < $0,75 \times 10^9/l$ (< 750/mm³)

(4) Neutrofielentelling $< 1,0 \times 10^9/l$ ($< 1000/mm^3$) (5) Trombocytentelling $< 100 \times 10^9/l$ ($< 100.000/mm^3$)

ii) Nierfunctie:

(1) Creatininewaarde in serum $> 2 \times \text{ULN}$ of nierinsufficiëntie op basis van een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (berekend met behulp van de Modification of Diet in Renal Disease-formule)

iii) Levergerelateerde bloedonderzoeken en leverfunctie:

(1) Alanineaminotransferasewaarde in serum (ALT) $> 2 \times \text{ULN}$

(2) Aspartaataminotransferasewaarde in serum (AST) $> 2 \times \text{ULN}$

(3) Totale-bilirubinewaarde in serum $> 1,5 \times \text{ULN}$

Deelnemers met een totale-bilirubinewaarde $> 1,5 \times \text{ULN}$ en met een bevestigde diagnose van het syndroom van Gilbert worden niet uitgesloten van dit onderzoek, maar moeten worden besproken met de medische monitor/afgevaardigde van BMS.

(4) Alkalische-fosfatasewaarde (ALP) $> 1,5 \times \text{ULN}$

d) Eventuele andere bevindingen bij lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies of klinische laboratoriumonderzoeken die volgens de onderzoeker zouden kunnen leiden tot een onaanvaardbaar risico voor de deelnemer bij deelname aan dit onderzoek.

Allergieën en bijwerkingen

e) Voorgeschiedenis van een significante geneesmiddelallergie (bijv. anafylaxie) of significante geneesmiddelbijwerking (bijv. hepatotoxiciteit).

6) Andere exclusiecriteria

a) Deelnemers die zijn gescreend of gecontroleerd op kanker en bij wie maligniteiten worden vermoed of bij wie de mogelijkheid van maligniteiten niet redelijkerwijs kan worden uitgesloten na aanvullende klinische onderzoeken, laboratoriumonderzoeken of andere diagnostische onderzoeken. Deelnemers met niet-melanoom huidkanker worden niet uitgesloten.

b) Congestief hartfalen van klasse III of IV volgens de functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) of recente aanvang van hartfalen met symptomen van NYHA-klasse III/IV tot gevolg.

c) Acuut coronair syndroom (bijv. myocardinfarct, instabiele angina pectoris) en/of voorgeschiedenis van een significante cerebrovasculaire aandoening (bijv. beroerte, hersenbloeding, transiënte ischemische aanval) in de 24 weken voorafgaand aan de insluiting.

d) Bekende voorgeschiedenis van erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

e) Gevangenen of deelnemers die onvrijwillig zijn gedetineerd. (Opmerking: Onder specifieke omstandigheden en alleen in landen waarin dit volgens de lokale regelgeving is toegestaan kan een gevangene als deelnemer worden ingesloten of blijven deelnemen. Hiervoor gelden strikte voorwaarden en is goedkeuring van Bristol-Myers Squibb vereist.)

De geschiktheidscriteria voor dit onderzoek zijn met zorg opgesteld om de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers te garanderen en er zeker van te zijn

dat de onderzoeksresultaten bruikbaar zijn. Het is van essentieel belang dat de deelnemers aan alle geschiktheidscriteria voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-11-2022
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Deucravacitinib
Generieke naam:	Deucravacitinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-004461-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04877990
CCMO	NL81621.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek:	03-08-2023
Datum resultaten gemeld:	29-08-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900