

Een fase 3-, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, met een placebo en werkzaam middel gecontroleerd doorbehandelingsonderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van mirikizumab te beoordelen bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 27-06-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Main study: Primaire: Om te evalueren of de werkzaamheid van mirikizumab superieur is aan placebo bij deelnemers met de ziekte van Crohn, zoals beoordeeld door:- klinische respons op basis van patiënt gerapporteerde uitkomst (PRO) in week 12 en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52841

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I6T-MC-AMAM (VIVID-1)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mirikizumab, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Main study:

1. Percentage deelnemers dat klinische respons en endoscopische respons bereikt

Klinische respons aan de hand van patiënt gerapporteerd resultaat (PRO) op

basis van ontlastingsfrequentie (SF) en buikpijn (AP)

Endoscopische respons gebaseerd op de totale score van de eenvoudige

endoscopische score voor de ziekte van Crohn (SES-CD)

2. Percentage deelnemers dat klinische respons en klinische remissie bereikt

Klinische respons aan de hand van PRO op basis van SF en AP

Klinische remissie op basis van CDAI

Adolescent Addendum:

- De volgende coprimaire eindpunten bij Week 52:

- o Een deel van de patiënten bereikt een endoscopische respons gedefinieerd als

een reductie van $\geq 50\%$ van de totale SES-CD-score ten opzichte van baseline EN

o Een deel van de patiënten bereikt klinische remissie op basis van door de patiënt gemelde resultaten (PRO) (gedefinieerd als SF $\leq$ 3 en niet erger dan bij de baseline [categorie 6 of 7 op de Bristol-stoelgangsschaal] en buikpijn (AP) $\leq$ 1 en niet erger dan de baseline

Secundaire uitkomstmaten

Main study:

1. Percentage deelnemers dat endoscopische respons bereikt op basis van de totale score van de eenvoudige endoscopische score voor de ziekte van Crohn (SES-CD)
2. Percentage deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van CDAI
3. Percentage deelnemers dat endoscopische respons bereikt op basis van SES-CD-totaalscore
4. Percentage deelnemers dat endoscopische remissie bereikt op basis van SES-CD-totaalscore
5. Percentage deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van CDAI
6. Verandering t.o.v. baseline in Urgentie NRS
7. Percentage deelnemers dat klinische respons en klinische remissie bereikt op basis van PRO
8. Percentage deelnemers dat klinische respons bereikt door PRO en endoscopische remissie op basis van SES-CD
9. Percentage deelnemers dat vrij is van corticosteroïden EN in klinische respons door PRO EN in klinische remissie op basis van CDAI of endoscopische remissie op basis van SES-CD
10. Verandering van baseline in C-reactief proteïne

11. Verandering van baseline in fecale calprotectine
12. Percentage deelnemers dat klinische respons bereikt op basis van PRO met extra-intestinale manifestaties (EIM's) van de ziekte van Crohn
13. Percentage deelnemers dat klinische respons bereikt op basis van PRO met fistelrespons
14. Farmacokinetiek (PK): gebied onder de concentratietijdcurve (AUC) van Mirikizumab
15. Verandering ten opzichte van baseline in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-score

Adolescent Addendum:

Secondary

- Proportion of patients achieving endoscopic response at Week 12
- Proportion of patients achieving clinical remission by PRO at Week 12
- Een deel van de patiënten bereikt endoscopische remissie SES-CD ≤ 4 (gedefinieerd als de totale SES-CD-score ≤ 4 en ten minste een reductie van 2 punten ten opzichte van de baseline en geen subscore > 1) in Week 52
- Een deel van de patiënten die bij baseline corticosteroïden innamen en die corticosteroïde-vrij waren van Week 40 tot Week 52, bereikt klinische remissie op basis van PRO of endoscopische remissie SES- CD ≤ 4
- Proportion of patients achieving remission by PRO in at least 80% of the visits from Week 12 to Week 52 (at least 9 of 11 visits)
- Proportion of patients achieving endoscopic response at both Week 12 and Week

- Proportion of patients achieving endoscopic remission SES-CD ≤ 4 at Week 12
- Proportion of patients achieving clinical remission by CDAI at Week 12
- Proportion of patients achieving clinical remission by CDAI at Week 52
- Proportion of patients achieving clinical remission by PCDAI at Week 12
- Proportion of patients achieving clinical remission by PCDAI at Week 52
- Proportion of patients achieving endoscopic remission SES-CD ≤ 4 at both Week

12 and Week 52

- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in Week 12 en Week 52:

o Numerieke beoordelingsschaal voor ontlastingsdrang

o IMPACT III-score

- Verandering ten opzichte van de baseline met betrekking tot de volgende

biomarkers:

o C-actief eiwit

o Calprotectine in feces

- Het deel van de patiënten dat voor Crohn-gerelateerde klachten naar de

spoedeisende hulp ging

- Het deel van de patiënten dat voor Crohn-gerelateerde klachten werd opgenomen

in het ziekenhuis

- Het deel van de patiënten dat Crohn-gerelateerde operaties onderging

- Vrijgave en distributievolumen van mirikizumab

- De relatie tussen blootstelling aan en werking van mirikizumab

- De waargenomen groeisnelheid op geslacht wordt berekend bij de baseline, in

Week 12, Week 24 en Week 52

- Verandering ten opzichte van de baseline met betrekking tot gewicht (kg) bij alle onderzoeksbezoeken op geslacht en leeftijdsgroep
- Hormoonwaarden worden geëvalueerd
- Evaluatie van veiligheids- en verdraagzaamheidsgegevens waaronder, maar niet beperkt tot ongewenste voorvallen, infecties, reacties op de injectieplaats, klinische chemie, hematologie en immunogeniciteit
- Verdraagzaamheid en aanvaardbaarheid van subcutane injectievolumes van 2 ml + 1 ml
- (Ongewenste voorvallen, waaronder reacties op de injectieplaats en pijn, en stopzetting van de behandeling) beoordeeld op regelmatige intervallen gedurende de loop van het onderzoek
- secundaire analyse van de coprimaire eindpunten en alle secundaire eindpunten in de toevoeging

De overige secundaire en tertiäre eindpunten zijn beschreven in sectie 4 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AMAM Main Trial:

Mirikizumab (LY3074828) is een gehumaniseerd immunoglobine G4 (IgG4) monoclonaal antilichaam dat zich bindt aan de p19-subeenheid van interleukine-23 (IL-23), een cytokine die is geïmpliceerd bij mucosale inflammatie. Onderzoek I6T-MC-AMAM (AMAM) is een klinisch fase 3-onderzoek dat is ontwikkeld om de veiligheid en werkzaamheid van mirikizumab te evalueren bij patiënten met een gemiddeld tot ernstig actieve ziekte van Crohn (CD), aan de hand van geboekte endoscopische en klinische resultaten tot Week 52. Patiënten

die een inadequate respons, verminderde respons of intolerantie hebben voor corticosteroïden- of immunomodulatoire therapie voor CD (*conventioneel gefaald* genoemd) en patiënten die een inadequate respons, verminderde respons of intolerantie hebben voor biologische therapie voor CD (*biologisch gefaald* genoemd) zullen in het onderzoek worden opgenomen.

AMAM Adolescent Addendum: De ziekte van Crohn is vergelijkbaar tussen volwassen en pediatrische/adolescente patiënten wat betreft de algemene pathologie en progressie van de ziekte en potentiële behandelingsdoelen (Jakobson et. al. 2011). Bovendien hebben pediatrische patiënten met CD een verhoogd risico op groeiachterstand, vertraagde puberteit en een verminderde maximale botdichtheid als gevolg van factoren als ondervoeding, corticosteroïdedeficiëntie en pro-inflammatoire cytokinen (Gasparetto et al. 2014). Volgens zowel de Food and Drug Administration (FDA) (FDA-richtlijnen 2019) en het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) (EMA-richtlijnen 2019), zouden deze geringe verschillen in ziektepathologie tussen pediatrische en volwassen patiënten met CD niet moeten voorkomen dat adolescenten met CD worden opgenomen in onderzoeken met volwassenen.

Doel van het onderzoek

Main study:

Primaire:

Om te evalueren of de werkzaamheid van mirikizumab superieur is aan placebo bij deelnemers met de ziekte van Crohn, zoals beoordeeld door:

- klinische respons op basis van patiënt gerapporteerde uitkomst (PRO) in week 12 en endoscopische respons in week 52
- klinische respons op basis van patiënt gerapporteerde uitkomst (PRO) in week 12 en klinische remissie volgens de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in week 52

Belangrijk secundair:

- Om te evalueren of de werkzaamheid van mirikizumab superieur is aan placebo, zoals beoordeeld aan de hand van endoscopische respons, endoscopische remissie, klinische remissie op basis van CDAI en Urgentie-NRS
- Om de werkzaamheid van mirikizumab te evalueren in vergelijking met ustekinumab zoals beoordeeld aan de hand van endoscopische respons, endoscopische remissie, klinische remissie op basis van CDAI
- Om de werkzaamheid van mirikizumab te evalueren in vergelijking met placebo wat betreft gezondheidsresultaten en metingen van kwaliteit van leven, symptomatische eindpunten, inflammatoire biomarkers
- Om de farmacokinetische en farmacodynamische relaties van mirikizumab te evalueren

Adolescent addendum:

Co-Primary

- To evaluate whether treatment with mirikizumab is superior to adult placebo as assessed by endoscopic response at Week 52 and clinical remission by PRO at

Week 52

Secondary

- To evaluate the efficacy of treatment with mirikizumab compared to adult placebo in endoscopic response at Week 12
- To evaluate the efficacy of treatment with mirikizumab compared to adult placebo in clinical remission by PRO at Week 12
- To evaluate the efficacy of treatment with mirikizumab compared to adult placebo in endoscopic remission at Week 52
- De veiligheid en werkzaamheid evalueren van behandeling met mirikizumab in vergelijking met een placebo voor volwassenen, bij corticosteroïde-vrije remissie op basis van PRO of endoscopische remissie in Week 52
- De veiligheid en werkzaamheid evalueren van behandeling met mirikizumab in vergelijking met een placebo voor volwassenen, op de stabiliteit van klinische remissie op basis van PRO gedurende Week 52
- De veiligheid en werkzaamheid evalueren van behandeling met mirikizumab in vergelijking met een placebo voor volwassenen, op de duur van endoscopische respons in Week 52
- To evaluate the efficacy of treatment with mirikizumab compared to adult placebo in endoscopic remission at Week 12
- To evaluate the efficacy of treatment with mirikizumab compared to adult placebo in clinical remission by CDAI
- De veiligheid en werkzaamheid samenvatten van behandeling met mirikizumab bij klinische remissie op basis van PCDAI
- To evaluate the efficacy of treatment with mirikizumab compared to adult placebo in the durability of endoscopic remission through Week 52
- Het effect evalueren in vergelijking met een placebo voor volwassenen dat mirikizumab heeft op veranderingen in gezondheidsuitkomsten en metingen van de kwaliteit van leven.
- Het effect evalueren in vergelijking met een placebo voor volwassenen dat mirikizumab heeft op veranderingen in inflammatoire biomarkers tijdens het onderzoek
- Het effect evalueren dat mirikizumab heeft op het verminderen van het aantal bezoeken aan spoedeisende hulp voor CD, het aantal ziekenhuisopnames voor CD en het ondergaan van chirurgie voor CD in vergelijking met een placebo voor volwassen gedurende de loop van het onderzoek
- Het evalueren van de farmacokinetiek en de farmacokinetische/farmacodynamische relaties van mirikizumab
- Het effect van behandeling met mirikizumab op de groeisnelheid in Week 12, 24 en 52
- Het effect evalueren dat behandeling met mirikizumab heeft op gewichtstoename gedurende de loop van het onderzoek
- Het effect evalueren dat behandeling met mirikizumab heeft op puberteitsontwikkeling gedurende de loop van het onderzoek
- De veiligheid en verdraagzaamheid evalueren van behandeling met mirikizumab
- Verdraagzaamheid en aanvaardbaarheid van subcutane injectievolumes van 2 ml + 1 ml
- De consistentie van reactie beoordelen bij adolescenten die met mirikizumab

behandeld worden in vergelijking met volwassenen die met mirikizumab behandeld worden.

De overige secundaire en tertiare doelen zijn beschreven in sectie 4 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Hoofdstudie:

Onderzoek AMAM is een fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, parallelgroep, doorbehandelingsonderzoek, gecontroleerd met placebo en actieve bestanddelen, ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van mirikizumab in vergelijking met een placebo en ustekinumab. De onderzoekspopulatie bestaat uit deelnemers met gemiddeld tot ernstig actieve CD die een inadequate respons, verminderde respons of een intolerantie hebben op conventionele of biologische therapie voor CD.

Dit is een parallel, dubbelblind behandelingsonderzoek met drie groepen in Periode 1 en vier groepen in Periode 2.

Adolescent Addendum:

Deze open-label toevoeging aan het AMAM-onderzoek bij volwassenen beoordeelt de veiligheid en werkzaamheid van mirikizumab bij de inductie en het behoud van remissie bij adolescenten (15 tot < 18 jaar) met matig tot ernstig actieve Ziekte van Crohn. Zie het schema in rubriek 1.2 van het protocol.

Deelnemers aan de toevoeging met matig tot ernstige CD weten welke behandeling ze krijgen gedurende de volledige loop van het onderzoek, maar het toegewezen en verspreide onderzoeksmateriaal is wel geblindeerd (Rubriek 6.3). Tijdens de inductieperiode ontvangen deelnemers 900 mg mirikizumab via IV-infusie in Week 0, 4 en 8. In de onderhoudsperiode ontvangen deelnemers iedere 4 weken 300 mg mirikizumab via SC-injectie tot Week 48.

Volwassenen deelnemers die dubbelblind behandeld worden met een dubbel-dummy-placebo worden gebruikt als vergelijkend middel voor adolescente patiënten die met mirikizumab worden behandeld, maar let op:

- Wanneer de inductiedosering van Periode 1 eindigt (in Week 12), blijven placeboresponders placebo ontvangen, en zullen non-responders (NR's) in Week 12 mirikizumab ontvangen zoals beschreven in het protocol voor volwassenen.

De totale duur van de gecombineerde behandelingsperioden is maximaal 52 weken. De maximale totale duur van deelname aan het onderzoek, inclusief de screening en de opvolgperiode na behandeling, is 73 weken voor iedere deelnemer.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 6:3:2 en ontvangen respectievelijk:

- Iedere 4 weken gedurende 3 doseringen mirikizumab een hoge dosis intraveneus, daarna iedere 4 weken een lagere dosis subcutaan
- Een hoge dosering ustekinumab intraveneus, daarna iedere 8 weken een lagere dosering subcutaan
- Placebo o

Aan het einde van Periode 1 (Week 12) gaan responders door met de placebobehandeling, en o Nonresponders (NR) op placebo bij Week 12 krijgen mirikizumab zoals hierboven beschreven. Om blindheid te behouden, ontvangen deelnemers het placebo op een dubbel-dummy-wijze. De maximale duur van onderzoeksdeelname is voor iedere deelnemer 72 weken, volgens de volgende onderzoeksperiodes: • Screening: maximaal 4 weken • Interventieperiode 1: 12 weken • Interventieperiode 2: 40 weken • Follow-up na behandeling: 12 tot 16 weken

Inschatting van belasting en risico

Risico's:

Veiligheidsinformatie over blootstelling aan klinisch onderzoek uit 28 klinische onderzoeken bij 4673 onderzoeksdeelnemers die het onderzoeksproduct hebben gebruikt, is beoordeeld. Dit omvatte 851 gezonde volwassen deelnemers, 2170 volwassen deelnemers met psoriasis, 1442 volwassen deelnemers met colitis ulcerosa, 186 volwassen deelnemers met de ziekte van Crohn en 24 kinderen onder de 18 jaar met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Sommige studiedeelnemers hebben de volgende bijwerkingen gehad bij het gebruik van het onderzoeksproduct. Vaak voorkomende bijwerkingen (1 of meer van de 100 patiënten) bij gebruik van het onderzoeksproduct waren: pijn, roodheid of andere symptomen op de injectieplaats, infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en huiduitslag. Soms voorkomende bijwerkingen (1 of meer op de 1000 patiënten) bij inname van het onderzoeksproduct waren: sterke reactie die optreedt bij het begin of tijdens infusie in een ader, en toename van bloedtesten die wijzen op leverproblemen. Drie studiedeelnemers stierven na ernstige bijwerkingen. De onderzoeksarts was van mening dat deze bijwerkingen verband hielden met het onderzoeksproduct: hartaanval, kanker van de dikke darm die zich had verspreid naar andere delen van het lichaam en kanker van de cellen in het lymfesysteem.

Elf studiedeelnemers hadden levensbedreigende, ernstige bijwerkingen die verband hielden met het onderzoeksproduct. Infecties van de nieren, longen en het slijmvlies van het hart; Hartaanval; Verminderde bloedtoevoer naar het hart; Kanker van het maagslijmvlies; Bloedstolsel in de hersenen; Ernstige allergische reactie, toename van bloedtesten die wijzen op problemen met de lever; Ernstige infectie op een lichaamslocatie die niet werd geïdentificeerd bij het ontvangen van geblindeerd onderzoeksgeneesmiddel

Het onderzoeksproduct is gegeven aan 24 studiedeelnemers die kinderen onder de 18 jaar waren met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Bijwerkingen gemeld bij 2 of meer deelnemers die het onderzoeksproduct in deze lopende onderzoeken ontvingen, zijn onder meer: koorts (n = 7), hoofdpijn (n = 6), pijn op de injectieplaats (n = 5), huiduitslag (n = 3), braken (n = 3), constipatie (n = 2) en vermoeidheid (n = 2).

De proefpersonen ondergaan een aantal onderzoeksprocedures, zoals bloedafnames,

tbc-testen, hepatitis-tests, ECG-tests, röntgenscans, endoscopie en biopsie. Deze procedures kunnen ook gepaard gaan met bepaalde risico's. De procedures kunnen ook andere onbekende risico's hebben. Een volledige lijst van de risico's wordt beschreven in het informed consent-formulier.

Last:

In totaal 64 tot 72 weken van deelname, met 17 bezoeken. De behandelingsperiode is ongeveer 1 jaar, waarbij personen een intraveneuze infusie van de medicatie krijgen. Intraveneuze infusies duren ten minste 90 minuten.

Patiënten kunnen tijdens deze studie op elk moment een terugkeer of verergering van hun symptomen ervaren.

Patiënten worden ook verzocht om dagelijks gegevens in hun elektronische dagboekapparaat in te voeren

Een volledige lijst van de lasten van de onderzoeksprocedures wordt beschreven in het protocol in het informed consent-formulier

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. (AMAM hoofdstudie): heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven goedgekeurd door de Ethical Review Board (ERB, ethische beoordelingscommissie) betreffende de locatie.
1. (AMAM Adolescent Addendum): De onderzoeker, of iemand die door de onderzoeker wordt aangewezen, verkrijgt geïnformeerde toestemming zoals goedgekeurd door de medische ethische commissie (MEC) van iedere onderzoeksdeelnemer of de ouder/voogd van de deelnemer en, indien van toepassing, de instemming van de deelnemer, voordat enige onderzoeksgelateerde activiteit wordt uitgevoerd. De onderzoeker bewaart van iedere patiënt het originele exemplaar van het ondertekende toestemmings-/instemmingsformulier.
2. (AMAM hoofdstudie) zijn mannelijke of vrouwelijke patiënten tussen 18 en 80 jaar oud op het moment van de eerste screening.
2. (AMAM Adolescent Addendum): zijn mannelijke of vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 15 tot en met 18 jaar en wegen meer dan 40 kg met milde tot ernstig actieve CD zoals hieronder gedefinieerd in punten 5 en 6, ten tijde van de eerste screening/toestemming.
 - 2a. mannelijke patiënten: geen mannelijke anticonceptie is vereist tenzij in overeenstemming met specifieke plaatselijke wettelijke onderzoeksvereisten,
 - 2b. vrouwelijke patiënten: vrouwen in de vruchtbare leeftijd:
 - moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan de behandeling als aangegeven door een negatief zwangerschapstestserum bij het screeningbezoek gevolgd door een negatieve zwangerschapsurinetest binnen 24 uur voorafgaand aan blootstelling.
 - EN moeten ermee instemmen zich te blijven onthouden, indien volledige onthouding hun gewenste en gewoonlijke levensstijl is of in relaties van hetzelfde geslacht te blijven, als onderdeel van hun gewenste en gewoonlijke levensstijl, zonder seksuele relatie met mannen. Periodieke onthouding (bijvoorbeeld kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermische methode of post-ovulatiemethode), verklaring van onthouding tijdens de looptijd van het onderzoek en terugtrekking zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.
 - OF moeten tijdens het gehele onderzoek 2 effectieve methoden van anticonceptie gebruiken. Onthouding of anticonceptie dient te worden gecontinueerd na voltooiing van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 20 weken.

Vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn, kunnen deelnemen en daartoe behoren zij die:

onvruchtbaar zijn door chirurgische sterilisatie (hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of tubaligatie), een aangeboren afwijking zoals MRKH-syndroom, of postmenopauzaal - bepaald als:

- een vrouw van ten minste 50 jaar oud met een intacte baarmoeder, die geen hormoontherapie ondergaat, die ofwel minimaal 1 jaar gestopt is met menstrueren of minimaal 6 maanden met spontane amenorroe met een follikelstimulerend hormoon (FSH) niveau > 40 mIU/mL
- een vrouw van 55 jaar of ouder die geen hormoontherapie ondergaat en ten minste 6 maanden spontane amenorroe heeft
- een vrouw van ten minste 55 jaar waarbij de diagnose menopauze is gesteld vóór aanvang van een hormoonvervangende therapie.

3. heeft voldoende veneuze toegang voor bloedafname en IV-toediening volgens het protocol.

4. heeft een CD-diagnose of fistelvormende CD vastgesteld minimaal 3 maanden voorafgaand aan inschrijving bevestigd door klinische, endoscopische en histologische criteria. Opmerking: Een histopathologisch rapport dat de diagnose van CD ondersteunt dient in de brondocumenten beschikbaar te zijn voorafgaand aan de randomisatie om aan dit inclusie criterium te voldoen. Indien een histopathologisch rapport voor de ondersteuning van de CD-diagnose niet beschikbaar is in de brondocumenten voorafgaand aan de randomisatie, kan de onderzoeker aanvullende biopsieën voor dit doeleinde verkrijgen bij de screeningendoscopie (verzonden naar het plaatselijke histopathologische laboratorium).

5. heeft gemiddeld tot ernstig actieve CD als gedefinieerd door ongewogen dagelijks gemiddeld SF ≥ 4 (dunne en waterige ontlasting bepaald als categorie 6 of 7 op de Bristol-stoelgangsschaal) EN/OF ongewogen dagelijks gemiddeld AP ≥ 2 op baseline (Bezoek 2).

6. heeft een SES-CD score ≥ 3 en < 7 (voor patiënten met geïsoleerde ileale ziekte SES-CD ≥ 3 en < 4) en aanwezigheid van ten minste één grote zweer (in het ileum, de dikke darm, of beide) die resulteert in een minimale score van 2 voor de component *grootte van zweren* en een minimale score van 1 voor de onderdeel van *zwerend oppervlak*.

7. deelnemers met een familiegeschiedenis van darmkanker, een persoonlijke geschiedenis van verhoogde kans op darmkanker, een leeftijd hoger dan 50 jaar of andere bekende risicofactoren moeten regelmatig darmkankercontroles ondergaan volgens de plaatselijke richtlijnen. Als ze geen regelmatige controles ondergaan, kan deze documentatie van negatieve darmkankercontrole uitgevoerd worden volgens de plaatselijke richtlijnen tijdens de screening. 8.

Deelnemers moeten een inadequate respons, verminderde respons of een intolerantie hebben voor ten minste 1 van de voorgeschreven medicijnen beschreven in inclusie criterium [8a] OF [8b]. Voor de relevante medicijnen gespecificeerd in de criteria is documentatie van de dosis, frequentie, toedieningsweg en duur van het niet voldoen aan de voorwaarden, vereist.

8a. conventioneel gefaalde patiënten: Patiënten met een inadequate respons, verminderde respons of een intolerantie voor ten minste een van de volgende

medicijnen:

- corticosteroïden; ziekte immuun tegen corticosteroïden, gedefinieerd als tekenen en/of symptomen van actieve CD ondanks orale prednison (of equivalent) met dosissen van ten minste 30 mg per dag gedurende minimaal 4 weken. Of een corticosteroïde-afhankelijke ziekte. Of een geschiedenis van intolerantie van corticosteroïden (waaronder tekenen van een bijwerking die ernstig genoeg is om voortgezette behandeling met corticosteroïden te verhinderen, waaronder maar niet beperkt tot het syndroom van Cushing, osteopenie/osteoporose, hyperglykemie of neuropsychiatrische bijwerkingen, zoals insomnia, gerelateerd aan behandeling met corticosteroïden).
 - immunomodulatoren: tekenen en/of symptomen van aanhoudend actieve ziekte ondanks een behandeling van ten minste 3 maanden met een van de volgende: orale AZA ($\geq 1,5$ mg/kg/dag) of 6 MP ($\geq 0,75$ mg/kg/dag) of methotrexaat 25 mg (wekelijks intramusculair [IM] of SC) of orale AZA of 6-MP binnen een therapeutisch bereik zoals beoordeeld door bepaling van tioguanine metabolieten of een combinatie van een thiopurine en allopurinol binnen een therapeutisch bereik zoals beoordeeld door bepaling van tioguanine metabolieten. Een geschiedenis van intolerantie voor ten minste 1 immunomodulator (waaronder maar niet beperkt tot misselijkheid/braken, buikpijn, pancreatitis, afwijkingen van resultaten van leverfunctie en lymfopenie). EN niet falen of aantonen van een intolerantie van een biologisch medicijn (anti-TNF antilichaam of anti-integrine antilichaam) dat is goedgekeurd voor de behandeling van CD.
- 8b. patiënten die onvoldoende reageren op biologische medicijnen: Deelnemers met een inadequate respons, verminderde respons of een intolerantie voor een goedgekeurde biologische therapie van CD (zoals anti-TNF antilichamen of anti-integrine antilichamen.) Onderzoekers moeten een adequate geschiedenis van inductie en/of gebruik van onderhoudsdosis documenteren. Deelnemers moeten voldoen aan 1 van de volgende criteria:
- Inadequate respons: Teken en symptomen van aanhoudend actieve ziekte ondanks inductiebehandeling met de goedgekeurde inductiedosering, zoals aangegeven in het productetiket ten tijde van het gebruik.
 - Verminderde respons: Terugkeer van tekenen en symptomen van actieve ziekte na eerdere klinische voordelen tijdens behandeling met goedgekeurde onderhoudsdosis.
 - Intolerantie: Geschiedenis van intolerantie voor infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, vedolizumab, natalizumab of and

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als ze binnen de screeningperiode voldoen aan een van de volgende criteria, tenzij anders vermeld hieronder.

12. heeft momenteel een diagnose van colitis ulcerosa, inflammatoire darmziekte-ongeclassificeerd (IBD-U) (voorheen bekend als indeterminate

colitis), abdominaal of periaanaal abces of kortedarmsyndroom. 13 heeft een stoma of stomie.

14. heeft een darmresectie gehad binnen 6 maanden of een vorm van operatie binnen of buiten de buikholte binnen 3 maanden na baseline (Bezoek 2).

15. heeft complicaties van CD zoals symptomatische stricturen of stenose, kortedarmsyndroom of andere tekenen waarvan wordt verwacht dat ze operatie vereisen binnen 6 maanden na de screening en die het gebruik van SES-CD, CDAI, of PRO om respons op de therapie en de mogelijkheid om het effect van de behandeling te beoordelen, kunnen verhinderen.

16. heeft in het verleden kanker gehad of heeft momenteel tekenen van kanker aan het maag-darmstelsel.

17. heeft momenteel sporadisch adenoom zonder dysplasie dat niet is verwijderd. Zodra deze volledig is verwijderd, komt de patiënt in aanmerking voor het onderzoek.

18. heeft tekenen van colondysplasie.

19. heeft een of meer van de volgende behandelingen voor CD gekregen binnen de tijdsperiode die hieronder wordt vermeld:

19a. klysma met corticosteroïden, zetpil met corticosteroïden of behandeling met IV corticosteroïden binnen 2 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie.

19b. 5-ASA klysma's of 5-ASA zetabletten binnen 2 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie.

19c. immunomodulerende medicijnen, waaronder orale cyclosporine, IV cyclosporine, tacrolimus, mycophenolaatmofetil, thalidomide of remmer van Janus-kinase binnen 4 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie.

- AZA, 6-MP en methotrexaat zijn toegestaan bij stabiele dosissen

- Andere immunomodulerende medicijnen moeten besproken worden met de opdrachtgever voorafgaand aan de screening.

19d. anti-TNF antilichamen (bijvoorbeeld infliximab, adalimumab of certolizumab pegol) binnen 4 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie.

19e. anti-integrine antilichamen (bijvoorbeeld vedolizumab) binnen 4 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie.

19f. geneesmiddelen die B- of T-cellen verminderen (bijvoorbeeld rituximab, alemtuzumab of visilizumab) binnen 12 maanden na baseline (Bezoek 2). Patiënten blijven uitgesloten als er tekenen zijn van aanhoudende gerichte lymfocytvermindering ten tijde van de screeningendoscopie.

19g. niet-biologische onderzoekstherapie binnen 4 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie of binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de screeningendoscopie, wat zich eerder voordoet.

19h. biologische onderzoekstherapie binnen 8 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie of binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de screeningendoscopie, wat zich eerder voordoet.

19i. afereze van leukocyten (leukaferese, bijvoorbeeld Adacolumn) binnen 3 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie.

19j. interferon-therapie binnen 8 weken voorafgaand aan de screeningendoscopie.

19k. natalizumab binnen 12 maanden voorafgaand aan de screeningendoscopie.

20. heeft in het verleden anti-IL-23p19 antilichamen gekregen (bijvoorbeeld, risankizumab [BI 655066], brazikumab [MEDI-2070], guselkumab [CNTO1959], or

tildrakizumab [MK-3222]) voor een indicatie, waaronder voor onderzoek.

21. heeft eerder ustekinumab genomen.

22. vereist systemische corticosteroïden voor niet-CD-aandoeningen (met uitzondering van corticosteroïden om bijnierinsufficiëntie te behandelen).

23. zijn deelnemers die:

23a. tekenen hebben van actieve tuberculose (TB) of

23b. een geschiedenis hebben met actieve tbc, zonder gedocumenteerde geschikte behandeling door WHO en/of CDC of

23c. zijn gediagnosticeerd met latente tuberculose (LTBI) bij de screening en/of een geschiedenis hebben van LTBI en niet gestart zijn met een geschikte Tb-profylaxe behandeling, deelnemers die zijn gediagnosticeerd met LTBI bij de screening en/of met een geschiedenis van LTBI zonder geschikte behandeling (volgens de richtlijnen van WHO/CDC ten tijde van de behandeling) mogen opnieuw gescreend worden en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek, op voorwaarde dat ze voldoen aan alle criteria die zijn beschreven in gedeelte 8.2.6 van het protocol.

24. een Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccin hebben gekregen binnen 12 maanden of heeft levend verzwakt vaccin(s) gekregen binnen 3 maanden na de screening of er wordt verwacht dat dit onderzoek gestart wordt.

25. humaan immunodeficiëntievirus/verworven immunodeficiëntiesyndroom (hiv/aids) hebben.

26. een acute of chronische hepatitis B-infectie hebben of testen positief op het hepatitis B-virus (HBV) bij de screening, dit wordt gedefinieerd als:

- positief op hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg+) OF
- negatief op hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg-) en positief op anti-hepatitis B kern-antilichaam (anti-HBc+) in combinatie met detecteerbare HBV DNA (zie paragraaf 8.2.8).,

27. momenteel een hepatitis C-infectie hebben of testen positief op het hepatitis C-virus (HCV) bij de screening, dit wordt gedefinieerd als:

- positief op hepatitis C-antilichaam en detecteerbare HCV RNA.

28. positief getest hebben op toxinogene C. difficile of andere darmpathogenen binnen 30 dagen na de screening tenzij een herhalend onderzoek negatief is en er niet langer tekenen van aanhoudende infectie met die pathogeen zijn.

Deelnemers met een bevestigde diagnose van aan cytomegalovirus gerelateerde colitis moeten geschikte behandeling hebben ondergaan en de symptomen moeten ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screeningendoscopie zijn verdwenen.

29. hebben ernstige opportunistische of chronische/terugkerende darminfecties.

Deelnemers komen in aanmerking voor het onderzoek als ze juist behandeld zijn en 30 dagen voorafgaand aan de screening geen antibiotica meer hebben genomen waarbij de symptomen zijn weggebleven. Dergelijke gastro-enteritische infecties omvatten maar zijn niet beperkt tot het volgende:

29a. infecties waarvoor IV-antibiotica nodig is.

29b. infecties waarvoor ziekenhuisopname nodig is.

29c. infecties die worden gezien als opportunistisch

29d. chronische, terugkerende infecties (bijvoorbeeld osteomyelitis, terugkerende cellulitis). Deelnemers met alleen terugkerende, milde en ongecompliceerde herpes labialis en/of herpes genitalis kunnen worden besproken

met het medische controleorgaan om de relevantie van de infectie te bepalen voor deelname aan het onderzoek.

30. heeft momenteel of had onlangs een acute, actieve niet-serieuze darminfectie waarvan er tekenen en/of symptomen zijn of de behandeling, indien aangegeven, nog niet voltooid is 2 weken voorafgaand aan de screening.

31. heeft tekenen van actieve/infectieuze herpes zosterinfectie ≤ 8 weken voorafgaand aan de screening. Herpes zosterinfecties blijven actief tot alle blaasjes zijn ingedroogd en bedekt met een korstje.

32. heeft in de afgelopen 10 jaar lymfeklierkanker, leukemie of een kwaadaardige tumor gehad.

Uitzonderingen: De volgende aandoeningen en omstandigheden leiden niet tot uitsluiting:

32a. basaalcelcarcinoom of squameus epitheelcarcinoom van de huid dat juist is behandeld zonder tekenen van uitgezaaide ziekte gedurende 1 jaar.

32b. baarmoederhalskanker in situ die is behandeld en waarbij er geen tekenen zijn van terugkeer binnen 3 jaar voorafgaand aan baseline (Bezoek 2).

33. personeel op de onderzoekslocatie dat direct verbonden is aan dit onderzoek of directe familie van dergelijk personeel. Onder directe familie wordt verstaan partner, ouder, kind, broer/zus, zowel biologisch als geadopteerd.

34. werknemers van Lilly of derde organisaties die betrokken zijn bij het onderzoek.

35. doet momenteel mee met een ander klinisch onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of een ander soort medisch onderzoek dat wetenschappelijk of medisch gezien niet te verenigen is met dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 02-09-2020
Aantal proefpersonen: 11
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mirikizumab
Generieke naam: Mirikizumab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ustekinumab
Generieke naam: Stelara
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 21-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 22-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
Ander register	03926130
EudraCT	EUCTR2018-004614-18-NL
CCMO	NL69923.028.19

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-01-2023
Datum resultaten gemeld:	17-07-2024
Totaal aantal deelnemers:	4

Datum eerste publicatie onderzoek

02-02-2024