

Een fase 3, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van guselkumab bij deelnemers met fistulerende, perianale ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 01-06-2022 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504740-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doelstellingen• Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van guselkumab bij fistulerende, perianale ziekte van Crohn• Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53768

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FUZION

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Crohn, inflammatoire darmziekte (IBD)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Guselkumab, Placebo-gecontroleerd, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is het percentage deelnemers dat in week 2 gecombineerde fistelremissie bereikt.

Secundaire uitkomstmaten

- percentage deelnemers dat gecombineerde fistelremissie bereikt in week 48
- deel van de deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt in week 24
- deel van de deelnemers dat remissie van de radiologische fistel bereikt op basis van radiologische bevindingen beoordeeld door MRI in week 24
- deel van de deelnemers die klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt in week 24
- percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt in week 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Guselkumab (TREMFA®) is een volledig immunoglobuline G1 lambda (IgG1 *) monoklonaal antilichaam (mAb) dat zich met hoge specificiteit en affiniteit bindt aan de p19 subeenheid van humaan interleukine (IL)-23. De binding van

guselkumab aan de IL-23p19 subeenheid blokkeert de daaropvolgende binding van extracellulair IL-23 aan de IL-23-receptor op het celoppervlak, waardoor de door IL-23 specifieke intracellulaire signalering en daaropvolgende activering en cytokineproductie wordt geremd. Guselkumab remt de biologische activiteit van IL-23 in alle onderzochte in-vitro-tests. Een snel groeiende hoeveelheid bewijsmateriaal suggereert dat ontregelde IL-23/IL-17 responsen bijdragen tot chronische ontsteking die ten grondslag ligt aan de pathofysiologie van veel immuungemedieerde ziekten, waaronder psoriasis, multiple sclerose, reumatoïde artritis, en ontstekingsziekte van de darm.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504740-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doelstellingen

- Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van guselkumab bij fistulerende, perianale ziekte van Crohn
- Het beoordelen van de algehele veiligheid van guselkumab

Primair eindpunt

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is het percentage deelnemers dat gecombineerde fistelremissie bereikt in week 24

*Gecombineerde fistelremissie wordt gedefinieerd als 100% sluiting van alle behandelde uitwendige openingen zonder ontwikkeling van nieuwe fistels of abcessen en zonder drainage door de uitwendige openingen [spontaan optredend of na zachte

vingercompressie] en afwezigheid van ophopingen >2 cm van de perianale fistels, bevestigd door een geblindeerde centrale beoordeling van de resultaten van de [MRI].

Belangrijke secundaire eindpunten

- Percentage deelnemers dat gecombineerde fistelremissie bereikt in week 48
- Percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt in week 24

*Klinisch beoordeelde fistelremissie wordt gedefinieerd als 100% sluiting van alle behandelde uitwendige openingen, zonder ontwikkeling van nieuwe fistels of abcessen en zonder drainage door de uitwendige openingen, spontaan optredend of na zachte vingercompressie

- Percentage deelnemers dat radiologische fistelremissie bereikt op basis van radiologische bevindingen beoordeeld met MRI in week 24

*Radiologische remissie wordt gedefinieerd als afwezigheid van ophopingen >2 cm van de perianale fistels, bevestigd door een geblindeerde centrale beoordeling van de MRI resultaten

- Percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt in week 24

*Klinisch beoordeelde fistelrespons wordt gedefinieerd als sluiting van ten

minste 50% van alle uitwendige openingen die bij de baseline draineerden

- Percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt in week 12

Secundaire eindpunten gerelateerd aan de ziekte van Crohn: Klinische metingen

- Verandering ten opzichte van de baseline in Crohn-activiteitsindex (CAI) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Percentage deelnemers dat klinische remissie bereikt (CAI <150) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48 onder deelnemers met CAI > 150 bij baseline.
- Percentage deelnemers dat een klinische respons bereikt (≥ 100 punten vermindering ten opzichte van de uitgangswaarde in CAI, of CAI <150) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48 onder deelnemers met CAI > 150 bij baseline.
- Percentage deelnemers dat steroïdvrije klinische remissie bereikt, gedefinieerd als CAI <150 en geen corticosteroïden krijgt per bezoek in een bepaalde periode tot en met week 48 onder deelnemers met CAI > 150 bij baseline.
- Percentage deelnemers dat een gecombineerde klinische respons en klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt bij deelnemers met CAI > 220 bij de baseline in week 24 en week 48
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinische respons en klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt onder deelnemers met CAI > 220 bij de baseline in week 24 en week 48
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinische remissie en klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt bij deelnemers met CAI > 220 bij de baseline in week 24 en week 48
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinische remissie en klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt bij deelnemers met CAI > 220 bij de baseline in week 24 en week 48
- Percentage deelnemers dat een gecombineerde klinische respons en klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt in week 24 en week 48
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinische respons en klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt in week 24 en week 48
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinische remissie en klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt in week 24 en week 48
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinische remissie en klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt in week 24 en week 48

Secundaire eindpunten in verband met fistels: Lichamelijke beoordeling

- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in de algehele score, uitvloedscore en pijnscore van de perianale activiteitsindex (PDAI) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelrespons bereikt per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt in week 48 onder de deelnemers die klinische fistelremissie bereiken in week 24
- Percentage deelnemers dat klinisch beoordeelde fistelremissie bereikt in week

48 bij degenen die fistelremissie of -respons bereiken (gedefinieerd door klinische of radiologische beoordeling) in week 24

- Tijd tot klinische fistel remissie

Secundaire eindpunten in verband met fistels: Radiologische beoordeling bevestigd door geblindeerde centrale beoordeling

- Percentage deelnemers dat radiologische fistels bereikt, overwegend fibrotische status voor alle bestaande fistels beoordeeld door MRI in week 24
- Percentage deelnemers dat radiologische fistels bereikt, overwegend fibrotische status voor alle bestaande fistels beoordeeld met MRI in week 48
- Percentage deelnemers dat radiologische remissie bereikt op basis van radiologische bevindingen, beoordeeld aan de hand van MRI in week 48
- Percentage deelnemers dat radiologische remissie bereikt, beoordeeld aan de hand van MRI in week 48, onder de deelnemers die radiologische remissie bereiken in week 24
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinisch beoordeelde en radiologische (beoordeeld door MRI) fistelremissie bereikt in week 48 onder de deelnemers die gecombineerde klinische en radiologische fistelremissie bereiken in week 24
- Percentage deelnemers dat gecombineerde klinisch beoordeelde en radiologische (beoordeeld door MRI) fistelremissie bereikt in week 48 onder de deelnemers die klinische fistelrespons bereiken in week 24
- Percentage deelnemers met proctitis in week 48 onder deelnemers met door MRI bevestigde proctitis bij de baseline
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de magnetische resonantie nieuwe index voor fistelbeeldvorming bij de ziekte van Crohn (MAGNIFI-CD) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48

Secundaire eindpunten gerelateerd aan door de patiënt gemelde resultaten

- Verandering ten opzichte van de baseline in vragenlijst voor ontstekingsziekte van de darm (BDQ) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Verandering ten opzichte van de baseline in de beoordeling van de werkzaamheid van het geneesmiddel vanuit het perspectief van de deelnemer (door de patiënt gemelde resultaten [PROs]), waaronder, ziekte-impact (functionele beoordeling van chronische ziekte therapie - vermoeidheid [FACIT-fatigue]), en productiviteit (vragenlijst over arbeidsproductiviteit en activiteitsbeperking: Ziekte van Crohn [WPAI:CD]) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in kwaliteit van leven (Europese Vijf Dimensionale Schaal voor Levenskwaliteit [EQ-5D-5L]) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Verandering ten opzichte van de baseline in de Jorge-Wexner-score per bezoek in een bepaalde periode tot week 48
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de ontstekingsziekte van de darm-invaliditeitsindex (IBD-DI) per bezoek in een bepaalde periode tot week 48

Secundaire eindpunten met betrekking tot veiligheid

- Aantal deelnemers met 1 of meer bijwerkingen die in de behandeling optreden tot en met week 48 door Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) systeem-orgaanklasse en voorkeursterm.
- Aantal deelnemers met 1 of meer opkom

Onderzoeksopzet

Het FUZION-onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenter fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van guselkumab bij deelnemers ≥ 18 jaar met fistulerende, perianale ziekte van Crohn.

Deelnemers die in aanmerking komen moeten gediagnosticeerd zijn met de ziekte van Crohn (bevestigd door klinische beoordeling en een combinatie van endoscopisch, histologisch, radiologisch, en/of biochemisch onderzoek) gedurende minstens 3 maanden, en moeten minstens één actieve drainerende perianale fistel hebben, bevestigd door de screening MRI resultaten, met of zonder een seton bij screening. Het resultaat van de MRI bij de screening moet centraal geïnterpreteerd worden om te beoordelen of de deelnemers in aanmerking komen; plaatselijke beoordeling is toegestaan voor het geval de centrale beoordeling niet op tijd beschikbaar is.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 6 weken voorafgaand aan de verzameling van baseline gegevens, een 48 weken durende gerandomiseerde behandelingsfase met 3 behandelingsgroepen, en een opvolging voor de veiligheid na de interventie (als een bezoek ter plaatse of telefonisch contact) die plaatsvindt 16 weken na de laatste dosis van de onderzoeksinterventie van de deelnemer (week 64 ± 7 dagen).

Raadpleeg paragraaf 4.1.1 voor meer informatie over de langetermijntuitbreiding (LTE) voor deelnemers die de behandelingsperiode van 48 weken voltooien en die, en naar de mening van de onderzoeker, zal blijven profiteren van de onderzoeksinterventie.

De onderzoeksinterventie zal tot week 16 in het centrum door een gezondheidswerker worden toegediend. In week 20, 28 en 44, naar het oordeel van de onderzoeker en de deelnemer, en na de juiste en gedocumenteerde training, kunnen deelnemers de onderzoeksinterventie thuis zelf toedienen. Een verzorger kan ook worden getraind om de onderzoeksinterventie toe te dienen. Na het ontvangen van training volgens lokale voorschriften en instructies bij het centrumbezoek in week 12, krijgen deelnemers die in aanmerking komen voor zelftoediening (of toediening door een verzorger) van de onderzoeksinterventie, de onderzoeksinterventie voor thuistoediening en ze zullen hun eerste toediening thuis krijgen in week 20.

Deelnemers die de onderzoeksinterventie niet buiten het onderzoekscentrum kunnen of willen laten toedienen, zullen de toediening in onderzoekscentrum

voortzetten. Het gebruik van bijkomende therapieën die bij de baseline voor fistulerende, perianale ziekte van Crohn gebruikt worden, zoals immunomodulatoren (d.w.z. azathioprine [AZA], 6-mercaptopurine [6-MP], of methotrexaat [MTX]), orale corticosteroïden, of procedures zoals drainage, fistel curettage en/of seton plaatsing indien klinisch geïndiceerd, is tijdens de screeningsperiode toegestaan. Eventuele antibioticatherapieën die tijdens de screeningsperiode gestart of lopend zijn, moeten bij de baseline gestopt worden. Deelnemers mogen geen andere gelijktijdige, specifiek voor de ziekte van Crohn bedoelde medische therapieën starten of veranderen, anders dan die volgens het protocol zijn toegestaan.

Tijdens de onderzoeksperiode worden werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamica, immunogeniciteit en biomarkers beoordeeld volgens het activiteitschema. Tot de belangrijkste veiligheidsbeoordelingen behoren bijwerkingen (AE*s), klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie en chemie), vitale functies, lichamelijk onderzoek, screeningselektrocardiogram (ECG), controle op overgevoelighedsreacties, reacties op de plaats van injectie, en vroege opsporing van actieve tuberculose (TBC).

Voor dit onderzoek zal een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole worden aangesteld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers die in het onderzoek zijn ingeschreven, worden gerandomiseerd (2:2:1) naar één van 3 behandelingsgroepen: Groep 1: In totaal krijgen 112 deelnemers guselkumab 200 mg IV in week 0, 4 en 8. In week 12 schakelen deelnemers over naar guselkumab 200 mg SC q4w tot en met week 48. Groep 2: In totaal krijgen 112 deelnemers guselkumab 200 mg IV in week 0, 4 en 8. In week 16 schakelen deelnemers over op guselkumab 100 mg SC q8w tot en met week 48. Groep 3: In totaal krijgen 56 deelnemers placebo IV in week 0, 4 en 8. In week 12 zullen de deelnemers overschakelen naar placebo subcutaan q4w tot en met week 20. In week 24 zal de fistelstatus van de deelnemers klinisch beoordeeld worden, en deelnemers die placebo krijgen zullen de behandeling in het onderzoek voortzetten op basis van hun klinisch beoordeelde fistelresponsstatus: > Responders op placebo: Gaan verder met placebo subcutaan q4w, van week 24 tot en met week 48. > Non-responders op placebo: Ontvangen guselkumab 400 mg subcutaan q4w van week 24 tot en met week 32. In week 36 zullen de deelnemers overschakelen op guselkumab 200 mg subcutaan q4w tot en met week 48. Placebo non-responders zullen als gefaald worden geanalyseerd. Bovendien zullen placebo toedieningen (IV en subcutaan) worden gegeven, naar behoefte, om de blinding gedurende de hele duur van het onderzoek te handhaven. Klinisch beoordeelde fistelrespons wordt gedefinieerd als een sluiting van ten minste 50% van alle uitwendige openingen die bij de uitgangswaarde draineerden. Deelnemers in alle behandelingsgroepen zullen klinisch beoordeeld worden op hun fistelresponsstatus in week 24. Er zijn geen dosisaanpassingen gepland/toegestaan voor deelnemers in een van de onderzoeksgroepen voorafgaand aan de beoordeling van het primaire eindpunt in week 24. In week 24 kunnen non-responders in de guselkumab- of placebogroepen één geblindeerde dosisaanpassing krijgen als ze als non-responders worden beschouwd, en zullen als gefaald worden geanalyseerd. Deelnemers die guselkumab krijgen, kunnen in week 24 krijgen als volgt één dosisaanpassing: > Deelnemers gerandomiseerd naar groep 1 (guselkumab 200 mg subcutaan q4w) kunnen een

schijnoptimalisatie van de dosis krijgen. > Deelnemers gerandomiseerd naar groep 2 (guselkumab 100 mg subcutaan q8w) kunnen overschakelen naar guselkumab 200 mg subcutaan q4w. Langdurige verlenging tot week 96 De LTE wordt ongeveer van week 48 tot en met week 96 uitgevoerd. Op het tijdstip van week 48 kunnen patiënten die de behandelingsperiode van 48 weken voltooien en wie, naar de mening van de onderzoeker zullen blijven profiteren van de onderzoeksinterventie (dwz op basis van Klinische evaluaties in week 48) in aanmerking komen voor deelname aan de LTE. Tijdens de LTE zullen de deelnemers de geblindeerde studie-interventie in de LTE blijven ontvangen tot deblinding van de studie, wat zal gebeuren na de databasevergrendeling van week 48 (DBL). Na deblinding van de studie na de DBL van week 48, wordt de deelname aan de placebo stopgezet en de patient zal dan een SFU-bezoek voltooien. Patiënten die guselkumab ontvangen blijven hun toegewezen regimes ontvangen voor de resterende duur van de LTE tot en met week 96. Het SFU-bezoek van de LTE vindt plaats rond week 112 (dwz ongeveer 16 weken na hun laatste studieinterventietoediening in week 96).

Inschatting van belasting en risico

De veiligheidsbeoordelingen die bij elk onderzoeksbezoek zullen worden uitgevoerd, omvatten de beoordeling van bijwerkingen, optredend tijdens het bezoek en tussen beoordelingsbezoeken, een tuberculosebeoordeling en beoordelingen van andere infecties, klinisch laboratoriumonderzoek op bloed (volledig bloedbeeld en serumchemie), vitale functies, suïcidaliteitsbeoordeling, beoordeling van gelijktijdige medicatie en observatie van reacties op de injectieplaats, reacties die tijdelijk in verband worden gebracht met het infuus en/of allergische reacties.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

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)

1. Leeftijd 18 jaar (of de wettelijke meerderjarigheid in het rechtsgebied waar het onderzoek plaatsvindt) of ouder.

Type deelnemer en ziektekenmerk

2. Moet een diagnose van de ziekte van Crohn hebben met een minimale duur van ten minste 3 maanden (bevestigd door klinische evaluatie en een combinatie van endoscopisch, histologisch, radiologisch en/of biochemisch onderzoek).

3. Heeft ten minste één actief drainerende perianale fistel als complicatie van de ziekte van Crohn, bevestigd door MRI-screeningsresultaten.

4.2 Is naïef voor biologische geneesmiddelen, of heeft eerder een gebrek aan initiële respons aangetoond (dwz primaire non-responders), reageerde aanvankelijk maar verloor daarna respons bij voortzetting van de therapie (dwz secundaire non-responders), of was intolerant voor maximaal 2 klassen van biologische middelen in een dosis die is goedgekeurd voor de behandeling van de ziekte van Crohn (dwz infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, vedolizumab of goedgekeurde biosimilars voor deze middelen). Raadpleeg bijlage 4 voor details.

Geschiedenis van het niet reageren op, of tolereren, van ten minste 1 van de volgende therapieën voor de behandeling van de ziekte van Crohn: orale corticosteroïden (waaronder budesonide en beclomethasondipropionaat) of immunomodulatoren (AZA, 6-MP, MTX).

Deelnemers met eerdere blootstelling aan IL-12/23- of IL-23-middelen komen niet in aanmerking voor deelname aan dit protocol, met uitzondering van deelnemers die een beperkte blootstelling hebben gehad aan ustekinumab in de goedgekeurde gelabelde dosering EN die hebben voldaan aan het vereiste uitwas criterium van 16 weken EN geen falen of intolerantie voor ustekinumab hebben aangetoond. Raadpleeg bijlage 5 voor details.

5.1 Had een voorgeschiedenis van het niet reageren op, of tolereren, van ten

minste 1 van de volgende therapieën voor fistelbehandeling: antibiotica (d.w.z. ciprofloxacine, metronidazol) en/of immunomodulatoren (AZA, 6-MP, MTX). Raadpleeg bijlage 3 voor meer informatie.

Opmerking: deelnemers die ongevoelig, intolerant of afhankelijk zijn van corticosteroïden, mogen deelnemen aan het onderzoek.

6. Houd u aan de volgende vereisten voor gelijktijdige medicatie voor de behandeling van de ziekte van Crohn. De volgende medicijnen zijn toegestaan als doses die voldoen aan de onderstaande vereisten stabiel zijn of zijn stopgezet vóór baseline en binnen de hieronder gespecificeerde tijdsbestekken:

- Orale corticosteroïden in een prednison-equivalente dosis van 20 mg/dag of minder dan 20 mg/dag, of 6 mg/dag budesonide, of 5 mg/dag beclomethasondipropionaat, en bij een stabiele dosering gedurende ten minste 2 weken of indien recentelijk stopgezet, moeten zijn minimaal 2 weken gestopt.
- Conventionele immunomodulatoren (dwz AZA, 6-MP of MTX) gedurende ten minste 12 weken en die gedurende ten minste 4 weken in een stabiele dosis zijn geweest of, indien recentelijk gestopt, gedurende ten minste 4 weken moeten zijn gestopt.
- Als u antibiotica krijgt als primaire behandeling van de ziekte van Crohn, moeten alle antibiotica vóór de baseline worden stopgezet.

7. Als u enterale voeding krijgt als primaire behandeling voor de ziekte van Crohn, moet deze gedurende ten minste 2 weken zijn ontvangen of, indien onlangs gestopt, gedurende ten minste 2 weken zijn gestopt.

8. Screening van laboratoriumtestresultaten binnen de volgende parameters, en als 1 of meer van de laboratoriumparameters buiten het bereik vallen, is een enkele hertest van laboratoriumwaarden toegestaan gedurende de screeningperiode van ongeveer 6 weken:

- Hemoglobine $\geq 8,0$ g/dL.
- Witte bloedcellen (WBC's) $\geq 3,5 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Serumcreatinine $\leq 1,5$ mg/dL.
- De concentraties aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT) moeten ≤ 2 keer de bovengrens van het normale bereik zijn voor het laboratorium dat de test uitvoert.
- Direct (geconjugerd) bilirubine $< 1,0$ mg/dL.

9.1 Komen in aanmerking volgens de volgende screeningscriteria voor tuberculose (tbc):

- Geen voorgeschiedenis van latente of actieve tbc voorafgaand aan screening. Een uitzondering wordt gemaakt voor deelnemers met een voorgeschiedenis van latente tbc en documentatie hebben waaruit blijkt dat de juiste behandeling voor latente tbc is voltooid binnen 5 jaar voor de eerste toediening van de onderzoeksinterventie. Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om de geschiktheid van eerdere antituberculose behandelingen te verifiëren en de juiste documentatie te verstrekken
- Toont in de medische voorgeschiedenis en/of bij lichamelijk onderzoek geen tekenen of symptomen die wijzen op actieve tuberculose.
- Heeft recentelijk geen nauw contact gehad met een persoon met actieve tbc.

- Laat binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksinterventie een negatief QuantiFERON®-TB (of T-SPOT® voor sites in Japan) testresultaat zien waarin actieve tbc is uitgesloten. Onbepaalde of borderline resultaten kunnen één keer worden herhaald tijdens de screening. Raadpleeg bijlage 6 voor meer informatie.

Opmerking: Een negatief resultaat van de tuberculinehuidtest is bovendien vereist als de QuantiFERON-TB-test niet is goedgekeurd/geregistreerd in het land waar dit protocol wordt uitgevoerd. In Oekraïne is de QuantiFERON-tbc-test weliswaar niet goedgekeurd/geregistreerd, maar wel acceptabel en is een aanvullende tuberculinehuidtest niet vereist. De QuantiFERON-TB-test) en de tuberculinehuidtest zijn niet vereist bij screening op deelnemers met een voorgeschiedenis van latente tbc, als actieve tbc is uitgesloten, en indien de juiste behandeling is voltooid zoals hierboven beschreven. Thoraxfoto's moeten worden verkregen, en een

TBC-specialist moet worden geraadpleegd volgens lokale richtlijnen, in alle gevallen waarin de QuantiFERON-TB-test en/of de tuberculinehuidtest op tbc positief is of herhaaldelijk onbepaald. Raadpleeg bijlage 7 voor meer informatie.

- Laat een thoraxfoto maken (zowel posterieur-anterieur als lateraal, of volgens de lokale/landelijke voorschriften indien van toepassing), ≤ 12 weken vóór de eerste toediening van de onderzoeksinterventie genomen en gelezen door een gekwalificeerde radioloog of gekwalificeerde longarts volgens de lokale klinische praktijk, zonder bewijs van huidige, actieve tbc of oude, inactieve tbc. Een CT-scan van de thorax is ook acceptabel indien verkregen in plaats van een thoraxfoto buiten het protocol.

10. Mannelijk of vrouwelijk (volgens hun voortplantingsorganen en functies toegewezen door chromosomale complement).

11. Een vrouw die zwanger kan worden, moet een negatieve urinezwangerschapstest hebben bij screening en week 0.

12. Een vrouw moet zijn (zoals gedefinieerd in rubriek 10.20, Richtlijnen voor anticonceptie en barrières)

a. Niet vruchtbaar

b. van de mogelijkheid om kinderen te krijgen en

Het toepassen van een zeer effectieve anticonceptiemethode (falenpercentage van $<1\%$ per jaar bij consistent en correct gebruik) en stemt ermee in om een zeer effectieve methode te blijven gebruiken tijdens de studieinterventie en tot 12 weken na de laatste dosis - het einde van de relevante systemische blootstelling. De onderzoeker moet de kans op falen van de anticonceptiemethode evalueren (bijv. niet-naleving, recentelijk gestart) in verband met de eerste dosis onderzoeksinterventie. Voorbeelden van zeer effectieve anticonceptiemethoden zijn te vinden in bijlage 21. Richtlijnen voor anticonceptie en barrières. De gekozen methode moet voldoen aan de lokale/regionale voorschriften en richtlijnen voor zeer effectieve anticonceptie.

13.1 Een vrouw moet ermee instemmen tijdens het onderzoek en gedurende een periode van 16 weken na de laatste dosis van de onderzoeksinterventies geen

eicellen (eicellen, eicellen) te doneren voor ge

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke potentiële deelnemer die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

Medische omstandigheden

1. Heeft een zeer ernstige luminale ziekteactiviteit (gedefinieerd als CDAI ≥ 350).
2. Heeft een van de volgende kenmerken:
 - voorgeschiedenis van of gelijktijdige rectovaginale fistels, rectale en/of anale stenose (tenzij de deelnemer chirurgische dilatatie ondergaat voorafgaand aan baseline), omleiden van stoma's met naadlekkage, abces of verzamelingen die niet goed worden gedraineerd.
 - colonmucosale dysplasie of precancereuze laesies die niet zijn verwijderd, demyeliniserende ziekte of systemische lupus erythematosus.
3. Heeft huidige complicaties van de ziekte van Crohn, zoals symptomatische stricturen of stenoses, kortedarmsyndroom of enige andere manifestatie, waarvan verwacht kan worden dat een operatie nodig is, kan een fistelevaaluatie (zowel klinisch als radiologisch) om de respons op de therapie te beoordelen, uitsluiten, of zou mogelijk de mogelijkheid om het effect van behandeling met guselkumab te beoordelen in de war brengen.
4. Heeft een ontlastingscultuur of ander onderzoek dat positief is voor een darmpathogeen, waaronder Clostridioides difficile (voorheen bekend als Clostridium difficile) toxine, in de afgelopen 4 maanden, tenzij een herhaald onderzoek negatief is en er geen tekenen zijn van een aanhoudende infectie met dat pathogeen .
5. Heeft een voorgeschiedenis van, of aanhoudende, chronische of recidiverende infectieziekte, inclusief maar niet beperkt tot chronische nierinfectie, chronische borstinfectie (bijv. bronchiëctasie), recidiverende urineweginfectie (bijv. recidiverende pyelonefritis of chronische niet-remittering cystitis), of open, drainerende of geïnfecteerde huidwonden of zweren.
6. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige infectie (bijv. hepatitis, sepsis, pneumonie of pyelonefritis), inclusief elke infectie waarvoor ziekenhuisopname nodig is, gedurende de 8 weken vóór baseline.
7. Heeft momenteel een maligniteit of heeft een voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar vóór screening (met uitzondering van een niet-melanoom huidkanker die adequaat is behandeld zonder bewijs van recidief gedurende ten minste 3 maanden [gedefinieerd als minimaal 12 weken] vóór toediening van de eerste onderzoeksinterventie of in situ baarmoederhalscarcinoom dat is behandeld zonder bewijs van recidief gedurende ten minste 3 maanden vóór de toediening van de eerste onderzoeksinterventie).
8. Heeft een bekende voorgeschiedenis van lymfoproliferatieve ziekte, waaronder lymfoom, of tekenen en symptomen die wijzen op een mogelijke

lymfoproliferatieve ziekte, zoals lymfadenopathie, hepatomegalie of splenomegalie, of monoklonale gammopathie van onbepaalde betekenis.

9. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige, progressieve of ongecontroleerde nier-, urogenitale, lever-, hematologische, endocriene, cardiale, vasculaire, pulmonale, reumatologische, neurologische, psychiatrische of metabole stoornissen, of tekenen en symptomen daarvan.

10. Heeft een getransplanteerd orgaan (met uitzondering van een hoornvliestransplantatie >12 weken voor screening).

11. Is niet in staat of niet bereid om meerdere venapuncties te ondergaan vanwege slechte verdraagbaarheid of gebrek aan adequate veneuze toegang.

12. Is niet bereid om een onderhuidse injectie te krijgen.

13. Heeft in de afgelopen 6 maanden onstabiele zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag dat kan worden gedefinieerd als een Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)-beoordeling bij screening van: Suïcidale gedachten met de intentie om te handelen (*Ideatieniveau 4*), Suïcidale ideatie met een specifiek plan en intentie (*Ideatieniveau 5*), of suïcidaal gedrag (feitelijke suïcidepoging, onderbroken suïcidepoging, afgebroken suïcidepoging of voorbereidend gedrag voor het doen van een suïcidepoging), en wordt door de onderzoeker op basis van een evaluatie door een beroepsbeoefenaar in de geestelijke gezondheidszorg. Daarnaast deelnemers met C-SSRS-classificaties van Dood willen zijn ("Ideatieniveau 1"), Niet-specifieke actieve zelfmoordgedachten ("Ideatieniveau 2"), Actieve zelfmoordgedachten met elke methode (niet van plan) zonder intentie om te handelen (*Ideatieniveau 3*) of niet-suïcidaal zelfbeschadigend gedrag waarvan door de onderzoeker is vastgesteld dat het risico loopt, mag niet worden gerandomiseerd.

14. Aanwezigheid van colitis ulcerosa, onbepaalde colitis, ischemische colitis, fulminante colitis of toxische megacolon.

15.1 Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor guselkumab of zijn hulpstoffen (zie de Investigator Brochure [IB Guselkumab 2022]), ciprofloxacin.

Voorafgaande/gelijktijdige therapie

16. Contra-indicaties voor het gebruik van guselkumab volgens lokale voorschriftinformatie.

17.1 Een van de volgende voorgeschreven medicijnen of therapieën heeft gekregen binnen de aangegeven periode:

- Intraveneuze corticosteroïden ontvangen binnen 3 weken na baseline
- Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus of mycofenolaatmofetil ontvangen binnen 8 weken na baseline

* 6-thioguanine ontvangen binnen 4 weken na baseline

• Biologische agentia:

* Anti-TNF-therapie (bijv. infliximab, etanercept, certolizumab pegol, adalimumab, golimumab) ontvangen binnen 4 weken na baseline

* Vedolizumab ontvangen binnen 4 weken na baseline

* Heeft eerder een biologisch middel gekregen dat gericht is op IL-12/23 of IL-23, inclusief maar niet beperkt tot briakinumab, brazikumab, guselkumab, mirikizumab, tildrakizumab en risankizumab

Opmerking: deelnemers met eerdere blootstelling aan IL-12/23- of IL-23-middelen

komen niet in aanmerking voor deelname aan dit protocol, met uitzondering van deelnemers die een blootstelling hebben gehad aan ustekinumab in de goedgekeurde gelabelde dosering EN die hebben voldaan aan het vereiste wash-out-criterium (16 weken) EN geen falen of intolerantie voor ustekinumab hebben aangetoond. Raadpleeg bijlage 5 voor details.

* Andere immunomodulerende biologische middelen die binnen 4 weken na baseline of binnen 5 halfwaardetijden na baseline zijn ontvangen, afhankelijk van wat langer is

- Elke onderzoeksinterventie ontvangen binnen 4 weken na baseline of binnen 5 halfwaardetijden vanaf baseline, welke van beide het langst is
- Niet-autologe stamceltherapie (bijv. Prochymal), autologe vet-afgeleide stamcellen (bijv. Darvadstrocel), natalizumab, efalizumab of biologische middelen die B- of T-cellen uitputten (bijv. rituximab, alemtuzumab of visilizumab) ontvangen binnen 6 maanden na baseline
- Behandeling met aferese (bijv. Adacolumn-aferese) of parenterale voeding voor de ziekte van Crohn binnen 3 weken na baseline
- Heeft binnen 4 weken vóór de eerste toediening van de onderzoeksinterventie een levende virus- of bacteriële vaccinatie ontvangen of zal naar verwachting deze krijgen. Voor Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccin, zie uitsluitingscriterium 18.

18. Heeft binnen 1 jaar na screening een BCG-vaccinatie gehad.

19. Alle niet-toegestane therapieën heeft genomen zoals vermeld in rubriek 6.8, Gelijktijdige therapie vóór de geplande eerste dosis onderzoeksinterventie.

Eerdere/gelijktijdige klinische studie-ervaring

20. Heeft een onderzoeksinterventie ontvangen binnen 4 weken na baseline of binnen 5 halfwaardetijden vanaf baseline, afhankelijk van wat langer is.

21.1 Is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft, of van plan is zwanger te worden tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 12 weken na de laatste toediening van de onderzoeksinterventie.

22.2 Is van plan om een kind te verwekken tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 12 weken na de laatste dosis onderzoeksinterventie.

23.1 Elke aandoening waarvoor, naar de mening van de onderzoeker, deelname niet in het belang van de deelnemer zou zijn (bijv. het welzijn in gevaar brengen) of die de in het protocol gespecifice

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-11-2023
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	guselkumab
Generieke naam:	Tremfya
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2023
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
CTIS	CTIS2023-504740-33-00
EudraCT	EUCTR2021-000491-10-NL
CCMO	NL80774.028.22