

Een fase 3-, multicentrisch, open-label-, langetermijnnuitbreidingsonderzoek om de werkzaamheid en de veiligheid van mirikizumab te beoordelen bij patiënten met de ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 18-05-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502841-91-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De belangrijkste reden voor dit onderzoek is bij te dragen aan de beantwoording van de volgende onderzoeksvragen: - Kan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54068

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VIVID-2

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Darmontsteking, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly (Sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mirikizumab, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het deel van de deelnemers dat een endoscopische respons bereikt

(gedefinieerd als > 50% reductie van de totale SES-CD-score ten opzichte van baseline) in week 52 van AMAX

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire maatstaven voor proefpersonen die aan het AMAM-onderzoek hebben deelgenomen en die de eindpunten in week 52 hebben bereikt:

1. Het deel van de deelnemers dat endoscopische respons bereikt in week 156 van AMAX
2. Het deel van de deelnemers dat endoscopische remissie bereikt (gedefinieerd als de totale SES-CD-score ≤ 4 en ten minste een reductie van 2 punten ten opzichte van baseline en geen subscore > 1) in AMAX in:
 - a. Week 52
 - b. Week 156
3. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van PRO (gedefinieerd als SF ≤ 3 en niet slechter dan baseline [categorie 6 of 7 op de Bristol-stoelgangschaal] en AP ≤ 1 en niet erger dan baseline) in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

4. Het deel van de deelnemers dat een klinische respons bereikt op basis van PRO (gedefinieerd als een daling van minstens 30% in de stoelgangfrequentie en/of buikpijn en niet erger dan baseline) in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

5. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van CDAI (CDAI-score < 150) in AMAX in:

a. Week 12

b. Week 52

c. Week 100

d. Week 156

6. Het deel van de deelnemers dat een endoscopische respons bereikt in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 156

7. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van PRO in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

8. Het deel van de deelnemers dat een klinische respons bereikt op basis van

PRO in AMAX in:

- a. Week 52
- b. Week 100
- c. Week 156

9. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van PRO of dat endoscopische remissie bereikt en tegelijk geen corticosteroïden (meer) gebruikt in week 52 van AMAX

10. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van PRO of dat endoscopische remissie bereikt en tegelijk geen corticosteroïden (meer) gebruikt in week 156 van AMAX

De belangrijkste secundaire maatstaven voor proefpersonen die aan het AMAM-onderzoek hebben deelgenomen en die de eindpunten in week 52 niet hebben bereikt:

1. Het deel van de deelnemers dat een endoscopische respons bereikt in AMAX in:

- a. Week 52
- b. Week 156

2. Het deel van de deelnemers dat endoscopische remissie bereikt in AMAX in:

- a. Week 52
- b. Week 156

3. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van PRO in AMAX in:

- a. Week 52
- b. Week 100

c. Week 156

4. Het deel van de deelnemers dat een klinische respons bereikt op basis van PRO in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

5. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van CDAI in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

6. Evaluatie van de onderstaande eindpunten:

a. C-reactief proteïne in week 12 van AMAX

b. Calprotectine in de ontlasting in week 12 van AMAX

c. Het deel van de deelnemers met klinische respons op basis van PRO in week 12 van AMAX

d. Het deel van de deelnemers met klinische remissie op basis van PRO in week 12 van AMAX

7. Het deel van de deelnemers dat een endoscopische respons bereikt in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 156

8. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van PRO in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

9. Het deel van de deelnemers dat een klinische respons bereikt op basis van

PRO in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

De belangrijkste secundaire maatstaven voor proefpersonen die aan het

AMAM-onderzoek hebben meegedaan, ongeacht wat hun eerdere behandeling was en of

ze de eindpunten hebben bereikt:

1. Het deel van de deelnemers dat een endoscopische respons bereikt in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 156

2. Het deel van de deelnemers dat endoscopische remissie bereikt in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 156

3. Het deel van de deelnemers met klinische remissie op basis van PRO in AMAX

in:

a. Week 52

b. Week 100

c. Week 156

4. Het deel van de deelnemers met klinische remissie op basis van CDAI in AMAX

in:

a. Week 12

b. Week 52

c. Week 100

d. Week 156

5. Het deel van de deelnemers dat klinische remissie bereikt op basis van PRO en tegelijk geen corticosteroïden (meer) gebruikt of dat endoscopische remissie bereikt in AMAX in:

a. Week 52

b. Week 156

6. De onderstaande scores na verloop van tijd tijdens AMAX:

a. Numerieke beoordelingsschaal voor ontlastingsdrang in week 12, 52, 100 en 156 van AMAX

b. WPAI-CD in week 12 van AMAX

c. EQ-5D-5L in week 12 van AMAX

d. FACIT-Fatigue in week 12, 52, 100 en 156 van AMAX

e. IBDQ in week 12, 52, 100 en 156 van AMAX

f. PGIC in week 12 van AMAX

g. PGRS in week 12, 52, 100 en 156 van AMAX

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een vrij groot deel van de populatie met een matig tot ernstig actieve vorm van de ziekte van Crohn reageert niet op of verdraagt geen conventionele therapieën of goedgekeurde biologische therapieën of de respons hierop gaat verloren.

IL-23, een eiwit in het lichaam, speelt de belangrijkste rol bij inflammatoire darmziekten. Bij meerdere onderzoeken is bestudeerd wat het verband is tussen dit eiwit en inflammatoire darmziekten. Uit de resultaten van deze onderzoeken blijkt dat IL-23 darmontstekingen bevordert. De gegevens van enkele onderzoeken lijken te suggereren dat IL-23-remming doeltreffend kan werken tegen de ziekte van Crohn.

Mirikizumab bindt zich aan de IL-23p19-subeenheid van humaan IL-23 en voorkomt dat IL-23 zich aan de IL-23-receptor kan binden, waardoor de werking van humaan IL-23 wordt geneutraliseerd.

Er zijn diverse klinische onderzoeken naar mirikizumab voltooid of nog lopende met patiënten met psoriasis, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Bij deze onderzoeken is de doeltreffendheid van mirikizumab bewezen. Het fase 2-AMAG-onderzoek naar de behandeling van de ziekte van Crohn heeft uitgewezen dat een behandeling met mirikizumab een klinisch relevant en consistent behandelingseffect heeft op het afnemen of verhelpen van endoscopische ontstekingen en op door de patiënt gerapporteerde symptomen bij patiënten met een matig tot ernstig actieve vorm van de ziekte van Crohn. Dankzij de evaluatie van niet-geblindeerde veiligheidsgegevens van lopende onderzoeken is uitgewezen dat het veiligheidsprofiel over het algemeen strookt met de klasse van het IL-23-antilichaam. Op basis van de gegevens van het fase 2-onderzoek naar de ziekte van Crohn en de gegevens van andere klinische onderzoeken die tot nu toe zijn voltooid, kunnen er redelijkerwijs potentiële voordelen worden verwacht voor deelnemers die tijdens hun deelname aan dit onderzoek mirikizumab krijgen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502841-91-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De belangrijkste reden voor dit onderzoek is bij te dragen aan de beantwoording van de volgende onderzoeksvragen:

- Kan mirikizumab patiënten met de ziekte van Crohn helpen bij gebruik gedurende een langere periode?
- Hoe veilig is mirikizumab en krijgen patiënten bijwerkingen na inname van het middel gedurende een langere periode?

Onderzoeksopzet

Het AMAX-onderzoek is een fase 3-, multicentrisch, langetermijntuitbreidingsonderzoek om de werkzaamheid en de veiligheid van mirikizumab te beoordelen bij patiënten met een matig tot ernstig actieve vorm van de ziekte van Crohn die tevens aan het initiële onderzoek naar mirikizumab voor volwassen met de ziekte van Crohn hebben deelgenomen, met inbegrip van het

fase 3-AMAM-onderzoek en het fase 2-AMAG-onderzoek.

Deelnemers die in het initiële AMAM-onderzoek als responder zijn beschouwd (gedefinieerd als een daling van $\geq 50\%$ in de totale SES-CD-score ten opzichte van de baseline) en deelnemers aan het AMAG-onderzoek krijgen een langere periode (maximaal 3 jaar) subcutaan open-label mirikizumab toegediend, waarna zij een opvolgingsperiode van 12 tot 16 weken ingaan. Deelnemers die in het initiële AMAM-onderzoek als non-responder zijn beschouwd, krijgen een inductiebehandeling, met inbegrip van 3 intraveneuze dosissen mirikizumab, en blijven subcutaan mirikizumab toegediend krijgen als er uit de intraveneuze inductiedosering klinisch voordeel blijkt.

Patiënten die aan alle AMAX-insluitingscriteria en aan geen van de AMAX-uitsluitingscriteria voldoen en die, naar mening van de onderzoeker, baat hebben bij een open-label-behandeling met mirikizumab, komen in aanmerking voor deelname aan het AMAX-onderzoek. Het is mogelijk dat enkele deelnemers die eerst aan het AMAM-onderzoek hebben meegedaan, in het initiële onderzoek alleen een placebo hebben gekregen. Deze deelnemers krijgen tijdens het AMAX-onderzoek voor het eerst mirikizumab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens het onderzoek ontvangen deelnemers eens in de 4 weken mirikizumab. Alle deelnemers die vanuit het AMAG-onderzoek naar dit onderzoek zijn overgestapt, krijgen mirikizumab als een injectie onder de huid toegediend. Deelnemers die vanuit het AMAM-onderzoek naar dit onderzoek zijn overgestapt en wiens echoscopieresultaten niet de vereiste verbeteringen lieten zien, ontvangen de eerste 3 dosissen van dit onderzoek als een intraveneuze (IV) injectie. Na de eerste 3 dosissen ontvangen deelnemers uit deze groep waarbij verbetering te zien is de aanvullende dosissen als injecties onder de huid. Andere deelnemers die vanuit het AMAM-onderzoek naar dit onderzoek zijn overgestapt en wiens echoscopieresultaten wel de vereiste verbeteringen laten zien, ontvangen alle dosissen mirikimuzab als injecties onder de huid.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de gegevens van het fase 2-onderzoek naar de ziekte van Crohn en de gegevens van andere klinische onderzoeken die tot nu toe zijn voltooid, kunnen er redelijkerwijs potentiële voordelen worden verwacht voor patiënten die tijdens hun deelname aan het AMAX-onderzoek mirikizumab krijgen.

Tijdens lopende onderzoeken zijn directe overgevoeligheidsreacties gerapporteerd, waaronder infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties die overeenkomen met anafylaxie bij aanvang van of tijdens de intraveneuze infusie van mirikizumab. Het protocol bevat specifieke maatregelen om de incidentie van dergelijke voorvallen te beperken en te beheren, waaronder het beheren van de snelheid waarmee het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend en het observeren

van de patiënt tijdens en na de infusie.

*

Aan de onderzoekers wordt een gedetailleerde bewakings- en beheerrichtsnoer verstrekt. Deze staat tevens in het onderzoeksprotocol en in de onderzoekersbrochure. Dit richtsnoer is gebaseerd op standaardonderwerpen met betrekking tot de registratie van geneesmiddelen, veiligheidsbevindingen uit eerdere onderzoeken, potentiële risico's, gepubliceerde literatuur en comorbiditeits- en risicofactoren die veel voorkomen bij de onderzochte populaties

Daarnaast worden de gegevens van het klinische onderzoek op vooraf vastgestelde en regelmatige tijden gedurende het onderzoek gecontroleerd door een onafhankelijk, externe commissie voor gegevenscontrole. Met deze onafhankelijke beoordeling van de onderzoeksgegevens wordt bijgedragen aan de algehele lopende evaluatie en beheersing van potentiële risico's in verband met de toediening van mirikizumab.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork T45 KD39
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork T45 KD39
IE

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)

Enkele belangrijke criteria voor patiënten om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek zijn (raadpleeg artikel 5.1 van het protocol voor meer informatie):

1. De patiënt heeft schriftelijk toestemming gegeven
2. De patiënt heeft deelgenomen aan het fase 2-AMAG-onderzoek en:
 - a. Het laatste deelnamebezoek van het AMAG onderzoek afgerond en is tijdens de 3e periode met de onderhoudsdosis of in de AMAG-uitbreidingsperiode doorbehandeld met mirikizumab, en
 - b. heeft, naar mening van de onderzoeker, klinisch baat bij een voortgezette behandeling met mirikizumab.

Het heeft de voorkeur dat de deelnemers de eerste dosis AMAX-onderzoeksgeneesmiddel binnen circa 6-8 weken na het laatste doseringsbezoek in AMAG krijgen. De tijd tussen de laatste dosis in AMAG en de eerste dosis in AMAX mag maximaal 18 weken zijn.

3. De patiënt heeft deelgenomen aan het fase 3-AMAM-onderzoek en:
 - a. week 52 van het AMAM-onderzoek afgerond, met inbegrip van de endoscopie in week 52 ter evaluatie van de status Responder of Non-responder, en heeft, naar mening van de onderzoeker, klinisch baat bij een behandeling met mirikizumab.

Het heeft de voorkeur dat de deelnemers de eerste dosis AMAX-onderzoeksgeneesmiddel binnen circa 6-8 weken na het laatste doseringsbezoek in AMAM krijgen. De tijd tussen de laatste dosis in AMAM en de eerste dosis in AMAX mag maximaal 18 weken zijn.

4. De patiënt is bereid en in staat om de geplande onderzoeksprocedures te voltooien, waaronder endoscopieën, het zelf toedienen van het onderzoeksmiddel (of het laten toedienen van het onderzoeksmiddel door een mantelzorger) en het invullen van het elektronische en papieren patiëntendagboek.

5. De patiënt heeft aan het begin van het onderzoek klinisch aanvaardbare testresultaten van centraal laboratoriumonderzoek, die in het initiële onderzoek niet tot permanente stopzetting van de behandeling zouden hebben geleid.

6. Anticonceptie

- a. Mannelijke deelnemers: Er is geen mannelijke anticonceptie vereist

b. Vrouwelijke deelnemers:

i. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen: moeten negatief op zwangerschap worden getest op basis van een negatieve urinezwangerschapstest bij bezoek 1/week 0 van dit onderzoek voordat de behandeling wordt gestart

EN

ii. 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

iii. moeten tijdens het gehele onderzoek 2 effectieve anticonceptiemethoden gebruiken. Onthouding of anticonceptie dient te worden gecontinueerd na voltooiing van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 16 weken.

iv. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen, kunnen deelnemen en daartoe behoren zij die:

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

b) postmenopauzaal zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Enkele belangrijke criteria voor patiënten om uitgesloten te worden van deelname aan het onderzoek zijn (raadpleeg artikel 5.2 van het protocol voor meer informatie):

3. Heeft tijdens het initiële onderzoek een ernstig ongewenst voorval (SAE; serious adverse event) gerapporteerd of heeft voorafgaand aan week 0 van het AMAX-onderzoek een andere aandoening ontwikkeld waardoor de patiënt niet in aanmerking komt voor een behandeling met mirikizumab volgens de criteria van het initiële onderzoek.

4. Is tijdens het initiële onderzoek permanent gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel of heeft het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel tijdens het initiële onderzoek tijdelijk gestaakt, zodat het herstarten van de behandeling met mirikizumab, naar mening van de onderzoeker of opdrachtgever, een onaanvaardbaar risico zou opleveren voor de patiënt tijdens het AMAX-onderzoek.

5. Aanwezigheid van een significant onbeheersbare neuropsychiatrische stoornis of bij de patiënt bestaat naar mening van de onderzoeker kans op suïcide.

6. Heeft een bekende overgevoeligheid voor een bestanddeel van dit experimentele middel of voor monoklonale antilichamen of heeft een acute systemische overgevoeligheidsreactie gekregen bij een eerdere toediening van

het onderzoeksgeneesmiddel, waardoor een therapie met mirikizumab is uitgesloten.

7. Is zwanger, is lacterend of is van plan om zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 16 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

9. Is van plan om tijdens het onderzoek een BCG-vaccinatie (Bacillus Calmette-Guérin) of een levend verzwakt vaccin te halen.

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

11. Heeft momenteel sporadisch adenoom zonder dysplasie dat niet is verwijderd. Zodra dit volledig is verwijderd, komt de patiënt in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

12. Heeft tekenen van colondysplasie.

13. 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
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-10-2020
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	mirikizumab
Generieke naam:	mirikizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2023
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	CTIS2022-502841-91-00
EudraCT	EUCTR2019-002687-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04232553
CCMO	NL72760.028.20