

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2-onderzoek met parallelle groepen van LY3074828 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 12-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het testen van de hypothese dat behandeling met LY3074828 beter is dan placebo in het induceren van klinische remissie in week 12 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa (CU).De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46940

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMAC

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa, inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly and Company

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele in dit onderzoek is klinische remissie in week 12.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire onderzoeksvariabelen zullen in dit onderzoek worden beoordeeld: klinische respons in week 12, en endoscopische remissie in week 12 en week 52.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa (CU) is een chronische ziekte met onbekende oorzaak die wordt gekenmerkt door een ontsteking van de dikke darm. De proefpersonen hebben intermitterende opflakkingen van ziekte afgewisseld met periodes van remissie. De primaire symptomen zijn bloed in de ontlasting, diarree en buikpijn, die de algemene kwaliteit van leven aantasten. Veel proefpersonen met CU ervaren een ernstig klinisch verloop: bij ongeveer 30% is een colectomie noodzakelijk binnen 10 jaar na de diagnose.

Verschillende biologische behandelingen die zich richten op specifieke immunologische routes, werden als potentiële therapeutische middelen voor CU onderzocht. Experimentele onderzoeken suggereren dat uitsluitend het blokkeren van de interleukine-23 (IL-23)/T helper 17/interleukine-17-as werkzaam is voor de behandeling van ontstekingen bij CU (Monteleone et al. 2009). Modellen die specifiek gericht zijn op de IL-23 p19 subeenheid, waaronder LY3074828, zijn in ontwikkeling voor vele autoinflammatoire ziekten, om te bepalen of verbetering

van de werkzaamheid kan worden verkregen door zich specifiek te richten op IL-23.

LY3074828 een gehumaniseerd immunoglobuline G4-variant monoklonaal antilichaam (moleculegewicht ongeveer 144.000 Da), dat gericht is tegen de p19 subeenheid van IL-23 en dat zich niet bindt aan interleukine-12.

Eli Lilly heeft een lopend (vergrendelde database, in afwachting van de rapportage van het klinisch onderzoek) fase 1-onderzoek (het eerste bij de mens) met toenemende dosis, waarin 33 proefpersonen met psoriasis en 5 gezonde proefpersonen elk één enkele dosis van LY3074828 hebben ontvangen. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld, en geen enkele patiënt heeft het onderzoek stopgezet als gevolg van een bijwerking (AE).

Dit fase 2-onderzoek zal werkzaamheidsgegevens bieden over intraveneuze (IV) toediening van LY3074828 (3 doses versus placebo) bij proefpersonen met matige tot ernstige CU.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het testen van de hypothese dat behandeling met LY3074828 beter is dan placebo in het induceren van klinische remissie in week 12 bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa (CU).

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met LY3074828
- Het beoordelen van de werkzaamheid van de behandeling met LY3074828 in het induceren van een klinische respons in week 12
- Het beoordelen van endoscopische remissie in week 12 en week 52
- Het beoordelen van het effect van een onderhoudsbehandeling met LY3074828 op de duurzaamheid van klinische remissie, endoscopische remissie en klinische respons in week 52
- Het beoordelen van het effect van LY3074828 op de gezondheidsresultaten/metingen van de kwaliteit van leven (score op de vragenlijst voor inflammatoire darmziekte, score op het kort formulier van de gezondheidsvragenlijst 36 items en de score op de algemene indruk van de patiënt over de ernst en op de algemene indruk van de patiënt over verbetering)
- Het kenmerken van het farmacokinetische (FK) profiel van LY3074828

Onderzoeksopzet

Studie I6T-MC-AMAC is een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen waarin ongeveer 240 patiënten zullen worden gerandomiseerd. De patiënten moeten matige of ernstige UC hebben (gedefinieerd als een Mayo-score van 6 tot 12 met een endoscopische

subscore ≥ 2). Ongeveer twee derde (~160) van de patiënten die aan de studiebehandeling worden gerandomiseerd, moeten aan minstens 1 eerdere biologische therapie (zoals tumornecrosefactor-antagonist, vedolizumab of experimentele biologische CU-therapie) zijn blootgesteld, en ongeveer één derde (~ 80) van de patiënten zal nog geen eerdere biologische therapie hebben ontvangen.

Screeningsperiode: De proefpersonen zullen worden beoordeeld op hun geschiktheid voor deelname aan het onderzoek ≤ 28 dagen voor het baselinebezoek. Bij het baselinebezoek zullen de proefpersonen die aan de geschiktheidscriteria voldoen, in gelijke verhouding worden gerandomiseerd aan 1 van de 4 inductiebehandelingsgroepen.

Inductieperiode: Een inductieperiode van 12 weken is bestemd om de werkzaamheid en veiligheid van LY3074828 via IV toegediend in week 0, 4 en 8 vast te stellen. De proefpersonen zullen over de behandelingsgroepen worden gestratificeerd op basis van eerdere blootstelling aan biologische therapie voor de behandeling van CU.

Onderhoudsperiode: De onderhoudsperiode is bestemd voor het verkennen van de veiligheid en duurzaamheid van klinische responsen en remissies op behandeling met 200 mg LY3074828, elke 4 weken (Q4W) of elke 12 weken (Q12W) subcutaan (SC) toegediend. Patiënten die gedefinieerd worden met een klinische respons in week 12, zullen hun deelname aan het onderzoek in de onderhoudsperiode tot week 104 voortzetten. Patiënten die niet voldoen aan de klinische responscriteria in week 12 zullen de keuze hebben om in een verlengingsperiode van het onderzoek verder te gaan of om zich uit het onderzoek terug te trekken.

Patiënten met een respons die in de inductie periode LY3074828 hebben ontvangen, zullen opnieuw worden gerandomiseerd aan 1 van de 2 LY3074828 onderhoudsbehandelingsgroepen (200 mg Q4W of 200 mg Q12W). Deze proefpersonen zullen worden gestratificeerd volgens hun remissiestatus in week 12. Alle proefpersonen met een respons in de placebogroep SC Q4W zullen placebo blijven gebruiken. Na week 52 kunnen patiënten bij wie de CU verergerd is (partiële Mayo-score van 7 of meer), reddingstherapie ontvangen met LY3074828 200 mg SC Q4W.

Follow-up periode onderhoud: de follow-up periode zal een vierwekelijks bezoek omvatten voor een totaal van 16 weken na week 104, om de patiëntveiligheid te beoordelen.

Verlengingsperiode: Patiënten die de inductieperiode van het onderzoek hebben voltooid (tot bezoek 7), maar die geen klinische respons hebben, kunnen na overleg en met goedkeuring van de onderzoeker, ervoor kiezen om deel te nemen aan de niet-blinde verlengingsperiode van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit onderzoek zal mannelijke en vrouwelijke proefpersonen inschrijven van ≥ 18 tot ≤ 75 jaar oud met matige tot ernstige actieve CU (gedefinieerd als een Mayo-score van 6 tot 12 met een endoscopische subscore ≥ 2).

Inschatting van belasting en risico

Bloedtests

U kunt een onaangename naaldprik voelen als uw bloed wordt afgenomen. Er kunnen bijwerkingen van bloedafnames zijn, waaronder:

- Duizelig voelen
- Blauwe plek
- Bloeding

Als u zich duizelig voelt, zeg dat dan meteen aan de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel.

Röntgenfoto*s van de borstkas

Röntgenfoto*s zijn een soort straling * net als licht of radiogolven * die op het lichaam gericht kan worden. Het deel van uw lichaam waarvan een röntgenfoto wordt gemaakt, wordt tegen een vlak oppervlak geplaatst. Tegenover het lichaam wordt een camera-achtig apparaat geplaatst. Dit apparaat stoot een hele kleine bundel straling uit, die door het lichaam passeert om beelden van het lichaam te maken. De hoeveelheid straling van een röntgenfoto is vergelijkbaar met de normale hoeveelheid die een persoon in tien dagen krijgt door onze natuurlijke omgeving. Het risico van een röntgenfoto is dus minimaal.

Ecg

Een ecg (elektrocardiogram) is een opname van de elektrische activiteit van het hart. Tijdens deze procedure moet u een paar minuten stil blijven liggen, zodat er opname-elektroden op uw borstkas geplaatst kunnen worden. De elektroden kunnen wat ongemak veroorzaken als ze op uw huid worden aangebracht en weer van uw huid worden verwijderd. Als u een man bent en borsthaar hebt, moet dat misschien afgeschoren worden op de plekken waar de elektroden worden geplaatst.

Infusies

Bij de meeste mensen veroorzaken intraveneuze infusies (infusies in een ader) geen ernstige problemen. Soms kunnen er echter problemen optreden. Intraveneuze infusies kunnen bloedingen of blauwe plekken veroorzaken. Ze kunnen infecties en/of pijn op de plaats van de naald veroorzaken. De intraveneuze infusie in uw ader wordt ingebracht met steriele apparatuur (zonder ziektekiemen), maar ziektekiemen op uw huid kunnen in uw ader terechtkomen vanaf de huid rondom de naald, en kunnen zwelling, roodheid en koorts veroorzaken. Flebitis is een ontsteking van een ader. Als u flebitis hebt, voelt u mogelijk zwelling, pijn en roodheid rondom de ader. In zeldzame gevallen kan een bloedstolsel of een luchtbel vanuit een intraveneuze infusie

in de ader terechtkomen en de bloedstroom blokkeren. Dit heet een embolie. De kans hierop is klein. Extravasatie is een ander probleem dat kan optreden. Dit gebeurt als een beetje infuusvloeistof per ongeluk in het omliggende weefsel terechtkomt in plaats van in de ader.

Injecties

Bij de meeste mensen veroorzaken injecties geen ernstige problemen. Soms kunnen ze bloedingen of blauwe plekken veroorzaken op de plaats waar de injectie wordt gegeven. Soms voelen mensen wat ongemak en/of pijn op de plaats van de injectie. Injecties veroorzaken in zeldzame gevallen infecties. Als een naald in een bloedvat wordt ingebracht (intraveneuze infusie), kan het risico op infectie bovendien bestaan uit ziektekiemen die in de bloedbaan terechtkomen, wat ernstig kan zijn. De kans hierop is klein. In dit onderzoek worden injecties gegeven via een intraveneuze infusie of net onder de huid, in de buik of de dij.

Endoscopie en intestinale biopsie

Om te zien hoe het gaat met uw colitis ulcerosa, worden uw rectum en dikke darm onderzocht met een endoscopie (flexibele sigmoïdoscopie of colonoscopie). Voor nauwkeurige resultaten mag er helemaal geen ontlasting in het rectum en het onderste deel van de dikke darm zitten. Uw arts zal uw uitgebreide instructies geven over de voorbereiding op de procedure. Meestal krijgt u een kalmeringsmiddel in uw ader voordat de procedure begint, zodat u slaperig en ontspannen wordt en eventuele pijn wordt verminderd.

Een endoscopie wordt uitgevoerd met een endoscoop. Dit is een flexibel, buisachtig instrument waarmee foto's van de binnenwand van de dikke darm worden genomen. Het instrument wordt voorzichtig in de anus ingebracht en langzaam in het rectum en de dikke darm geschoven door de arts. De videobeelden (foto*s) van het rectum en de dikke darm worden vastgelegd en opgeslagen op een computer door uw onderzoeksteam. De opgeslagen beelden worden naar een beveiligde/vertrouwelijke website gedownload. De beelden worden gecontroleerd door een arts die gespecialiseerd is in het bekijken van endoscopiefoto*s. Op de videobeelden is uw naam niet te zien. De beelden bevatten een onderzoeksidentificatienummer en uw proefpersoonnummer. Er bestaat een kleine kans dat u per ongeluk geïdentificeerd wordt op de videobeelden. Dit is echter niet gepland en wordt niet verwacht. Daarnaast neemt uw arts weefselmonsters (biopten) af uit de darm tijdens de endoscopieprocedure. De biopten zijn ongeveer zo groot als een potloodpunt. Bij elke endoscopieprocedure worden maximaal 10 biopten afgenomen. Na een biopsie of het verwijderen van een poliep (indien nodig) kan een aanhoudende bloeding optreden. De resultaten van de biopsie kunnen gebruikt worden om te zien hoe het met uw ziekte gaat, en om kanker van de ingewanden (darm) vast te stellen waarvan u niet op de hoogte was. Er treden zelden complicaties op bij een endoscopie en deze zijn meestal klein. Zoals hierboven vermeld, kan er een bloeding optreden op de plaats van de biopsie of de verwijderde poliep. Deze bloeding is meestal klein en houdt vanzelf op of kan tijdens de procedure verminderd worden met de endoscoop. Een complicatie die zelfs nog minder vaak voorkomt, is een perforatie (scheur) in

de darm, maar voor dergelijke perforaties is meestal geen operatie nodig. Andere mogelijke complicaties zijn onder meer: reacties op de gebruikte kalmeringsmiddelen of lokale irritatie van de ader waarin de geneesmiddelen zijn geïnjecteerd. Informeer de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel meteen als u een van deze symptomen of andere bijwerkingen hebt tijdens het onderzoek.

Andere risico's

Naast de bovengenoemde risico's kunnen LY3074828 en de onderzoeksprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen. Er kunnen onbekende risico's zijn op een schadelijke interactie met andere geneesmiddelen die u gebruikt. Tijdens dit onderzoek kan uw ziekte op elk willekeurig moment terugkeren of erger worden. De kans is groter dat uw ziekte terugkeert of erger wordt wanneer u placebo krijgt als onderzoeksgeneesmiddel.

Er kunnen ook onbekende risico's bestaan voor een embryo, foetus of zuigeling.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis DC 1526
Indiana 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis DC 1526
Indiana 46285
US

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)

Dit onderzoek zal mannelijke en vrouwelijke proefpersonen inschrijven van ≥ 18 tot ≤ 75 jaar oud met matige tot ernstige actieve CU (gedefinieerd als een Mayo-score van 6 tot 12 met een endoscopische subscore ≥ 2).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dit onderzoek zal mannelijke en vrouwelijke proefpersonen inschrijven van ≥ 18 tot ≤ 75 jaar oud met matige tot ernstige actieve CU (gedefinieerd als een Mayo-score van 6 tot 12 met een endoscopische subscore ≥ 2).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-06-2016

Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: mirikizumab
Generieke naam: LY3074828

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-003123-57-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02589665
CCMO	NL55331.018.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-01-2019

Totaal aantal deelnemers: 7

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries