

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek voor dosisbepaling in meerdere centra om de werkzaamheid en veiligheid van IMU-838 te beoordelen voor de behandeling van patiënten met actieve ziekte van Crohn met een optie voor open-label verlenging van de behandeling (CALDOSE-2)

Gepubliceerd: 03-06-2019 Laatste bijgewerkt: 28-09-2024

Primaire doelstelling • Het bepalen van de optimale dosis IMU-838 om symptomatische remissie op te wekken (op basis van frequentie van stoelgangfrequentie [SF] en buikpijn [AP], zoals beoordeeld in de Activiteitsindex voor de ziekte van Crohn [CDAI]...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48184

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CALDOSE-2 (ziekte van Crohn)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Immunic AG

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IMU-838 (vidofludimus calcium), ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

Inductiebehandelingsfase (BT-periode)

- Aandeel patiënten met symptomatische remissie in week 14, d.w.z. dat voldoet aan de volgende criteria:

- o Remissie in AP-CDAI, gedefinieerd als AP-CDAI score ≤ 1 en niet slechter dan bij baseline

en

- o Remissie in SF-CDAI, gedefinieerd als SF-CDAI score $\leq 2,8$ en niet slechter dan bij baseline

Voor de primaire analyse wordt 45 mg/dag IMU-838 vergeleken met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

Inductiebehandelingsfase (BT-periode)

- Aandeel patiënten dat endoscopische verbetering bereikt in week 14:
 - o Vermindering in de SES-CD met $\geq 50\%$ ten opzichte van de baseline of SES-CD-score ≤ 4 (of bij patiënten met geïsoleerde ileïtis een SES-CD-score ≤ 2), een vermindering ≥ 2 punten ten opzichte van de baseline en geen ulcus-subscore >1 in enige van de 5 segmenten (ileum, rechter-/transversale/linkercolon en rectum)

Voor de analyse van het belangrijkste secundair eindpunt zal de dosis 45 mg/dag IMU-838 worden vergeleken met placebo.

Het primaire eindpunt en het belangrijkste secundaire eindpunt worden hiërarchisch getest. Als er een statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen wordt gevonden voor het primaire eindpunt, zal de analyse van het belangrijkste secundaire eindpunt worden beschouwd als bevestigend. Zo niet, dan wordt de analyse van het belangrijkste secundaire eindpunt als verkennend beschouwd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ziekte van Crohn (Crohn's disease, CD) is een chronische, relapsing-remitting (schommelende) ontstekingsziekte van het maag-darmkanaal, waarvan de oorzaak onbekend blijft. De ziekte treft het maagdarmkanaal van de mond naar de anus, maar bevindt zich meestal zowel in het laatste stuk van de dunne darm (ileum) als in de dikke darm (40%), gevolgd door alleen in de dunne darm (30%) of alleen in de dikke darm (25%). Deze aandoening leidt tot ernstige invaliditeit en een aanzienlijke vermindering van de kwaliteit van leven. CD wordt gekenmerkt door ongecontroleerde mucosale ontsteking als gevolg van een ontregeld immuunsysteem met een overmatige T-helper 1 (Th1)-respons. Geactiveerde Th1-cellen produceren klassieke pro-inflammatoire

cytokinen zoals interferon-gamma (IFN γ), tumornecrosefactor-alfa (TNF α) en interleukine (IL) -2. Bovendien lijken Th17-cellen betrokken te zijn hetgeen leidt tot verbeterde synthese van Th17-typische cytokinen zoals IL-23 en IL-17. Er zijn momenteel verschillende behandelingsopties beschikbaar, waaronder ontstekingsremmende geneesmiddelen, immunosuppressiva, biologische geneesmiddelen en andere medicijnen om specifieke symptomen te behandelen. Sommige patiënten reageren echter slechts matig op vastgestelde behandelingsopties of ontwikkelen, na een eerste respons, oplevingen en / of ongewenste bijwerkingen.

Het onderzoeksmedicijn IMU-838 (vidofludimus calcium) is een nieuw middel dat selectief het menselijke enzyme dihydrodihydroxydehydrogenase (DHODH) remt. DHODH speelt een belangrijke rol bij de ex-novo pyrimidine synthese en wordt specifiek tot expressie gebracht op hoge niveaus in prolifererende of geactiveerde lymfocyten. IMU-838 remt selectief pyrimidine-synthese in geactiveerde cellen. De remming van nucleotidesynthese lijkt een veelbelovende benadering te zijn om UC te behandelen. Remmers van de purinesynthese zijn gevestigde producten voor de langdurige behandeling van chronische darmontsteking. De DHODH-remmer leflunomide, momenteel goedgekeurd voor RA, was werkzaam in kleine onderzoeken naar de ziekte van Crohn, maar was geassocieerd met diarree waardoor het gebruik ervan bij een UC-patiëntenpopulatie werd beperkt.

Op basis van deze gegevens en de farmacodynamiek van vidofludimus kan IMU-838 een nieuwe en effectieve orale behandelingsoptie zijn voor UC-patiënten. Eerdere klinische onderzoeken met het voorgangergeneesmiddel 4SC-101 bevestigden dat vidofludimus werkzaam kan zijn bij patiënten met steroïde-afhankelijke UC.

De studie P2-IMU-838-CD zal de werkzaamheid en veiligheid van IMU-838 voor de behandeling van patiënten met actieve ziekte van Crohn verder evalueren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Het bepalen van de optimale dosis IMU-838 om symptomatische remissie op te wekken (op basis van frequentie van stoelgangfrequentie [SF] en buikpijn [AP], zoals beoordeeld in de Activiteitsindex voor de ziekte van Crohn [CDAI] door de patiënt gerapporteerde uitkomsten [PRO]-2) bij patiënten met actieve ziekte van Crohn (CD)

Belangrijke secundaire doelstelling

- Het bepalen van de optimale dosis IMU-838 om endoscopische verbetering op te wekken bij patiënten met actieve CD

Onderzoeksofzet

Dit is een multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase 2-onderzoek met parallele groepen bij patiënten met

actieve CD met een optie voor open-label behandelingsextensie. Het Onderzoek omvat een screeningperiode, een geblindeerde behandelingsperiode (BT) en een optionele open-label verlengingsperiode (OLE).

Patiënten ondergaan 2 screeningsbezoeken voor inschrijvingscriteria.

De BT-periode zal een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie zijn. Het omvat een fase van inductiebehandeling van 14 weken en een verlengde behandelingsfase van 24 weken (totaal 38 weken BT).

Een totaal van ongeveer 258 in aanmerking komende patiënten met actieve CD zal willekeurig worden gerandomiseerd 2: 1: 2 naar placebo, 30 mg / dag IMU-838 en 45 mg / dag IMU-838.

Na afronding van de BT-periode, kunnen patiënten zonder grote protocolafwijkingen die in de beoordeling van de onderzoeker relevant kunnen zijn voor therapietrouw in de OLE-periode, zonder medisch relevante veiligheidskwesties hebben (zoals beoordeeld door de onderzoeker) met betrekking tot het IMP of de onderzoeksprocedure, en zonder significante niet-naleving (zoals beoordeeld door de onderzoeker) de mogelijkheid hebben om verder te gaan in de OLE-periode. Patiënten die de BT-periode voortijdig stopzetten, kunnen ook doorgaan met een open-labelbehandeling, als ze in aanmerking komen op basis van de aanvullende inclusie- en exclusiecriteria voor de OLE-periode. Tijdens de OLE ontvangen alle patiënten 30 mg / dag IMU-838. Blinding van de gerandomiseerde behandelingstoewijzing tijdens de BT-periode blijft behouden voor patiënten die de OLE-periode ingaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geblindeerde behandelingsperiode (BT): Op dag 0 zullen ongeveer 258 in aanmerking komende patiënten worden gerandomiseerd 2: 1: 2 naar placebo, 30 mg / dag IMU 838 en 45 mg / dag IMU 838. Randomisatie zal worden gestratificeerd door voorafgaand gebruik van biologische geneesmiddelen en het huidige gebruik van corticosteroïden. Het percentage patiënten dat eerder biologische geneesmiddelen heeft ontvangen, is beperkt tot ongeveer 80% van alle opgenomen patiënten. Alle patiënten krijgen tijdens de eerste week slechts de helft van hun toegewezen dosis (1 tablet / dag) en gaan door met de volledige dosis vanaf dag 7 (2 tabletten / dag eenmaal daags). Kliniekbezoeken tijdens de BT-periode worden gepland op dag 0, dag 7 (week 1), week 2 en vervolgens elke 28 dagen (elke 4 weken) tot week 38. De verlengde behandelingsfase begint na week 14 en duurt 24 weken. In week 38 (einde van BT-periode, EoBT) kunnen patiënten die alle week 38-beoordelingen hebben voltooid, inclusief een ileocolonoscopie, doorgaan naar de OLE-periode (Open-label verlengingsperiode) op voorwaarde van aanvullende inclusie- en exclusiecriteria. Open-label verlengingsperiode: Patiënten kunnen de OLE-periode ingaan als ze ofwel de BT-periode hebben voltooid (en Eol en EoBT ileocolonoscopies hebben uitgevoerd), of, als ze de BT-periode voortijdig hebben beëindigd, wie ten minste 10 weken geblindeerde behandeling hebben voltooid, ten minste 2 geldige volledige CDAI-, CDAI PRO-2-beoordelingen en voltooid de Eol-ileocolonoscopie (en een aanvullende EoBT-ileocolonoscopie, als de Eol-

ileocolonoscopie meer dan 14 weken voor het tijdstip van stopzetting werd uitgevoerd). De open-label verlengingsperiode is optioneel.

Inschatting van belasting en risico

IMU-838 kan de tubulaire heropname van urinezuur in de nieren verminderen, wat leidt tot een toename van de urinaire excretie van urinezuur. Verhoogd urinezuur kan op zijn beurt resulteren in microkristallisatie van urinezuur in zure urine en kan leiden tot het optreden van rode bloedcellen in de urine. Verschillende risicobeperkende maatregelen voor urinaire gebeurtenissen zijn geïmplementeerd in deze studie.

Er is potentieel voor de colonoscoop om de darmwand te verwonden, waardoor perforatie, infectie of bloeding kan ontstaan.

Bijwerkingen van IMU-838:

Tot op heden hebben ongeveer 300 patiënten een geneesmiddel ontvangen dat sterk lijkt op IMU-838 en dat dezelfde werkzame stof bevat als IMU-838 (vidofludimus). De bijwerking die het meest frequent werd gemeld door deze patiënten was hoofdpijn. Andere vaak gerapporteerde ziekten of bijwerkingen waren: nasofaryngitis (verkoudheid), urineweginfectie, diarree, pijn in de bovenbuik en misselijkheid. Voorlopige resultaten van 2 onderzoeken waarbij 52 gezonde personen werden behandeld met IMU-838 zijn ook beschikbaar en de meest frequent gemelde ziekte / bijwerking was verkoudheid. Andere gerapporteerde ziekten / bijwerkingen waren winderigheid, toegenomen eiwit uit rode bloedcellen in urine, hoofdpijn, zachte ontlasting, vermoeidheid, verhoogde lipase (eiwit dat betrokken is bij vetmetabolisme) en pijn in de flank. Het is nog niet bekend of deze ziekten en bijwerkingen allemaal verband houden met het gebruik van IMU-838 of dat ze na placebo zijn opgetreden.

Bij hoge doses IMU-838, veel hoger dan die gebruikt in dit onderzoek, werden gevallen van verhoogde aantallen rode bloedcellen in urine waargenomen. Dit onaangename effect wordt echter niet verwacht bij doses die in dit onderzoek zijn gebruikt. De urine zal nauwlettend worden gecontroleerd op de aanwezigheid van rode bloedcellen.

Contactpersonen

Publiek

Immunic AG

Am Kopferspitz 19
Planegg-Martinsried 82152
DE

Wetenschappelijk

Immunis AG

Am Kopferspitz 19
Planegg-Martinsried 82152
DE

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)

Inductiebehandelingsfase

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënt, 18-80 jaar oud
2. Bevestigde diagnose van actieve luminale CD, ten minste 3 maanden voorafgaand aan screeningbezoek S1
3. SES-CD-score ten minste 6, of ten minste 4 bij patiënten met geïsoleerde ileïtis (ileocolonoscopie bij screening en SES-CD-score beoordeeld door een onafhankelijke centrale lezer, geblindeerd voor centra- en patiëntgegevens)
4. Ten minste één aftische ulceratieve laesie of ernstigere ulcus die toegankelijk is voor ileocolonoscopie (zoals bevestigd door een geblindeerde onafhankelijke centrale lezer via de ileocolonoscopie bij screening)
5. Volledige CDAI-score ≥ 220 en ≤ 450 bij screeningbezoek S1
6. Gemiddelde dagelijkse zeer zachte of vloeibare stoelgang frequentiescore (op basis van de BSFS) $\geq 4,0$ en/of AP-CDAI-score $\geq 2,0$ bij screeningbezoek S1 (op basis van retrospectieve gegevens van de voorafgaande 7 dagen)
7. Eerder falen van behandeling, gedefinieerd als:
 - a. Patiënt had een onvoldoende respons met, verlies van respons op of was intolerant voor goedgekeurde of experimentele immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, methotrexaat of tofacitinib) of biologicals. Er zijn maximaal 3 gefaalde behandelingen toegestaan met biologicals, d.w.z.

anti-tumornecrosefactor α (TNF α)-antilichamen (infliximab, adalimumab, golimumab en hun biosimilars), certolizumab pegol, vedolizumab, natalizumab, ustekinumab of experimentele antilichamen, d.w.z. niet goedgekeurd voor gebruik bij CD of niet goedgekeurd maar in ontwikkeling voor CD. Houd er rekening mee dat voor het tellen van biologisch falen het gebruik van het oorspronkelijke geneesmiddel en de biosimilar van hetzelfde geneesmiddel, waaronder het afwisselen ervan, als één biologisch falen zal worden geteld, of

b. De patiënt had onvoldoende respons op corticosteroiden (een corticosteroïdrefractaire patiënt wordt gedefinieerd als een patiënt met actieve ziekte ondanks prednisolon tot 1 mg/kg/dag gedurende een periode van 4 weken), was intolerant voor corticosteroiden of is afhankelijk van corticosteroiden (een corticosteroïdafhankelijke patiënt wordt gedefinieerd als een patiënt die i) niet in staat is steroïden te verminderen onder het equivalent van 10 mg/dag prednisolon [of budesonide onder 3 mg/dag] binnen 3 maanden na aanvang van steroïden, zonder terugkerende actieve ziekte, of ii) een terugval had binnen 3 maanden na het stoppen met steroïden.¹

8. Laboratoriumwaarden: Aantal neutrofielen >1500 cellen/ μ l ($*1,5 \times 10^9$ cellen/l), aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{l}$), serumcreatinine $<1,5$ bovengrens van normaal (ULN), totaal bilirubine, alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase $<1,5$ ULN

9. Vrouwelijke patiënten

- mogen niet vruchtbaar zijn, d.w.z. chirurgisch gesteriliseerd (hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie ten minste 6 weken voorafgaand aan screeningbezoek S1) of postmenopauzaal (waarbij postmenopauzaal wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder een alternatieve medische oorzaak), of

- moeten indien vruchtbaar een negatieve zwangerschapstest hebben bij screeningbezoek S1 (bloedtest) en voorafgaand aan het toedienen van IMP op dag 0 (urinetest). Ze moeten ermee instemmen om niet te proberen zwanger te worden, geen eicellen te doneren en een zeer doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken aan het begin van het onderzoek (onderzoekstoestemming), tijdens de behandeling met IMU-838 en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste inname van het IMP.

Zeer effectieve vormen van anticonceptie hebben een faalpercentage van minder dan 1% per jaar, zoals:

- orale, intravaginale of transdermale gecombineerde (met oestrogeen en progestageen) hormonale anticonceptie die is gekoppeld aan remming van de eisprong
- orale, injecteerbare, of implanteerbare hormonale anticonceptie met alleen progestageen die is gekoppeld aan remming van de eisprong
- een spiraaltje of hormoon afgevend systeem
- bilaterale afbinding van de eileiders
- gesteriliseerde partner (d.w.z. de mannelijke partner van de patiënt heeft effectieve chirurgische sterilisatie ondergaan voordat de vrouwelijke patiënt met het klinisch onderzoek begon en hij is de enige seksuele partner van de vrouwelijke patiënt tijdens het klinisch onderzoek)
- seksuele onthouding (alleen aanvaardbaar als dit de gebruikelijke vorm van

anticonceptie/levensstijl keuze is van de patiënt).

10. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen om geen kind te verwekken of sperma te doneren vanaf screeningbezoek S1, gedurende het gehele klinisch onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste inname van het IMP. Mannelijke patiënten moeten ook

- afzien van geslachtsgemeenschap met een vrouwelijke partner (alleen aanvaardbaar als het de gebruikelijke vorm van anticonceptie/levensstijl keuze is van de patiënt), of
- gepaste anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met het IMP en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste toediening van het IMP, en
- als ze een vrouwelijke partner hebben die zwanger kan worden, verzekeren dat de partner gebruik maakt van een zeer doeltreffende anticonceptiemethode zoals beschreven in inclusiecriterium 9
- als ze een zwangere partner hebben, condooms gebruiken tijdens het gebruik van het IMP om blootstelling van de foetus aan het IMP te voorkomen

11. In staat zijn om de onderzoeksprocedures en beperkingen te begrijpen en na te leven

12. Schriftelijke geïnformeerde toestemmingVerlengde behandelingsfase

1. Ten minste symptomatische respons in week 14, gedefinieerd als een verbetering in AP-CDAI- of SF-CDAI-scores van ten minste 30%, en beide scores niet slechter dan bij de baselineCriteria voor het overschakelen van geblindeerde behandeling naar OLE

1. Voltooïing van ten minste 10 weken geblindeerde behandeling

2. Uitvoeren van een ileocolonoscopie na de basislijn (als Eol- of EoBT-ileocolonoscopie) in de laatste 14 weken voorafgaand aan de overschakeling naar OLE

a. Als de inductiebehandelingsfase in week 10 of tussen week 10 en week 14 gestopt wordt, moet een volledig Eol-bezoek plaatsvinden op het moment van de beëindiging, waaronder Eol-ileocolonoscopie, of

b. Als de behandelingsfase voorafgaand aan week 38 gestopt wordt, moet een volledig EoBT-onderzoek worden uitgevoerd. EoBT-ileocolonoscopie is echter alleen vereist als de Eol-ileocolonoscopie meer dan 14 weken voorafgaand aan het tijdstip van stopzetting werd uitgevoerd

3. Ten minste 2 geldige beoordelingen van de volledige CDAI-, SF-CDAI- en AP-CDAI-scores na de baseline

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

BT-periode

Gastro-intestinale criteria

1. Diagnose van colitis ulcerosa, inflammatoire darmziekte van niet-geclassificeerd type, ischemische colitis, microscopische colitis, stralingscolitis of diverticulaire ziekte-geassocieerde colitis

2. Grote kans op noodzaak van darmoperatie tijdens de 38 weken van de BT-periode

3. Ileostomie, colostomie of bekende vaste symptomatische stenose van de darm
4. Ileorectale anastomose of ileale pouch-anale anastomose
5. Coeliakie
6. Aanwezigheid van intra-abdominaal of periaanaal abces dat is niet gedraineerd is
7. Voorgeschiedenis van subtotale colectomie of op handen zijnde behoefte aan colectomie (d.w.z. colectomie wordt gepland)
8. Malabsorptie- of kortedarmsyndroom
9. Voorgeschiedenis van dunnedarm- of colorectale kanker of gastro-intestinale dysplasie (met uitzondering van dysplasie in poliepen die zijn verwijderd). Exclusiecriteria gerelateerd aan infectieziekten
10. Clostridium difficile (C. difficile)-infectie
 - a. Bewijs van of behandeling voor C. difficile-infectie binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie
 - b. Positieve ontlastingstest op C. difficile toxine B tijdens screeningbezoek S1
11. Behandeling voor intestinale pathogenen buiten C. difficile binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie
12. Andere chronische systemische infecties
 - a. Voorgeschiedenis van chronische systemische infecties, inclusief maar niet beperkt tot tuberculose, humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B of C, binnen 6 maanden voorafgaand aan screeningbezoek S1
 - b. Positieve interferon-gammavrijgavetest voor Mycobacterium tuberculosis bij screeningbezoek S1
 - c. Positieve test op oppervlakteantigeen van het hepatitis B-virus (HBsAg), hepatitis B kernantilichaam (HBc-antilichaam), positief hepatitis C-virus en/of hiv-antigeen-antilichaam (HIV-Ag/Ab) bij screeningbezoek S1 (zelfs zonder detecteerbare virale belasting in bloed)
13. Enig levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie, behalve het griepvaccin Exclusiecriteria gerelateerd aan andere medische voorgeschiedenis en gelijktijdige ziekten:
14. Bekende voorgeschiedenis van nefrolithiase of onderliggende aandoening met een sterk verband met nefrolithiase, waaronder erfelijke hyperoxalurie of erfelijke hyperuricemie
15. Diagnose van vermoedelijke leverfunctiestoornis die, naar het oordeel van de onderzoeker, tijdens dit onderzoek kan zorgen voor fluctuerende leverfunctiewaarden
16. Nierinsufficiëntie d.w.z. geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≤ 60 ml/min/1,73 m²
17. Urinezuurwaarden in serum bij screeningbezoek S1 $> 1,2 \times$ ULN (voor vrouwen $> 6,8$ mg/dl, voor mannen $> 8,4$ mg/dl)
18. Voorgeschiedenis of klinische diagnose van jicht
19. Bekend of vermoed gilbertsyndroom
20. Indirect (niet-geconjugerd) bilirubine $\geq 1,2 \times$ ULN bij de screeningbezoek S1 (d.w.z. $\geq 1,1$ mg/dl)
21. Gelijktijdige maligniteit of eerdere maligniteit in de afgelopen 10 jaar, met uitzondering van de volgende: afdoende behandelde niet-melanome huidkanker en afdoende behandelde baarmoederhalskanker Exclusiecriteria voor behandelingen

22. Gebruik van enig IMP binnen 8 weken of 5x de respectievelijke halfwaardetijd voorafgaand aan randomisatie, afhankelijk van wat langer is
23. Gebruik van de volgende geneesmiddelen in de 2 weken voorafgaand aan randomisatie:
- a. Tofacitinib
 - b. Methotrexaat
 - c. Mycofenolaatmofetil
 - d. Enige calcineurineremmer (bijv. tacrolimus, cyclosporine of pimecrolimus)
 - e. Orale systemische corticosteroïden >20 mg/dag prednisolon-equivalent waaronder beclomethasondipropionaat (aan >5 mg/dag) en budesonide (aan >9 mg/dag)
 - f. Orale aminosalicylaten (bijv. mesalazines) >4 g/dag
24. Gebruik van de volgende geneesmiddelen in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie:
- a. Gebruik van intraveneuze corticosteroïden
 - b. Gebruik van thiopurines waaronder azathioprine, 6-mercaptopurine en 6-thioguanine
 - c. Gebruik van enige rectale of topische aminosalicylaat en/of budesonide
25. Gebruik van orale systemische corticosteroïden ≤20 mg/dag prednisolon-equivalent waaronder beclomethasondipropionaat (aan ≤5 mg/dag) en budesonide (aan ≤9 mg/dag) tenzij ze gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan randomisatie aan een stabiele dosis gebruikt werden
26. Orale aminosalicylaten (bijv. mesalazines) ≤4 g/dag tenzij ze gedurende ten minste 3 weken voorafgaand aan randomisatie aan een stabiele dosis gebruikt werden
27. Gebruik van biologicals, als volgt:
- a. Anti-TNFα-antilichamen (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, inclusief hun biosimilars, indien beschikbaar) binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie
 - b. Vedolizumab en ustekinumab binnen 8 weken voorafgaand aan randomisatie
28. Gebruik van de DHODH-remmers leflunomide of teriflunomide in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
29. Enig gebruik van natalizumab (Tysabri*) in de 12 maanden voorafgaand aan randomisatie
30. Gebruik van de volgende gelijktijdig toegediende medicatie is verboden bij screeningbezoek S1 en gedurende het gehele onderzoek:
- a. Enige medicatie waarvan bekend is dat het de eliminatie van urinezuur in de urine aanzienlijk verhoogt, met name lesinurad (Zurampic*) alsmede uricosurische geneesmiddelen zoals probenecid
 - b. Actieve behandelingen voor een maligniteit, met name irinotecan, paclitaxel, tretinoïne, bosutinib, sorafenib, enasidenib, erlotinib, regorafenib, pazopanib en nilotinib
 - c. Enig geneesmiddel dat waterdiurese aanzienlijk beperkt, met name vasopressine en analogen van vasopressine
 - d. Rosuvastatine aan doses >10 mg/dag
- Algemene exclusiecriteria
31. Voorgeschiedenis van of huidige ernstige of onstabiele lichamelijke of geestelijke ziekte (acuut of progressief), of enige medische conditie,

waaronder laboratoriumafwijkingen of nier- of leverinsufficiëntie, die misschien behandeld moeten worden of die patiënt in gevaar zouden brengen als hij/zij aan het onderzoek zou deelnemen

32. Bekende overgevoeligheid voor DHODH-remmers (teriflunomide, leflunomide) of enig bestanddeel van het onderzoeksmiddel

33. Zwangerschap of het geven van borstvoeding

34. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik in het afgelopen jaar

35. Gelijktijdige deelname aan enig ander klinisch onderzoek met een IMP of medisch apparaat

36. Een werknemer van een onderzoeker of de sponsor of een nauw verwant familielid van een onderzoeker

37. Patiënten geïnstitutionaliseerd vanwege een juridisch of administratief bevel

Exclusiecriteria voor de OLE-periode

1. Enige lopende, klinisch relevante (naar het oordeel van de onderzoeker) bijwerking of laboratoriumafwijking (waaronder bloedchemie en urineanalyse) die optreedt tijdens de behandeling (d.w.z. begonnen tijdens de IMU-838-behandeling in de BT-periode) en gerelateerd is aan het IMP of onderzoeksprocedures
2. Significante niet-naleving van de behandeling of het onderzoek tijdens de BT-periode (naar het oordeel van de onderzoeker) en/of onvermogen of onbereidheid om de aanwijzingen van het onderzoekspersoneel op te volgen
3. Protocolafwijkingen die naar oordeel van de onderzoeker relevant kunnen zijn voor de therapietrouw van de patiënt in de OLE-periode

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-09-2019

Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: IMU-838
Generieke naam: vidofludimus

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2019
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2018-001895-39-NL
CCMO	NL69011.018.19