

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek ter beoordeling van de testiculaire veiligheid van filgotinib bij volwassen mannen met matige tot ernstige actieve inflammatoire darmaandoening

Gepubliceerd: 13-11-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te zien hoe filgotinib, het experimentele geneesmiddel, het sperma bij de man aantast en om te zien of het een veilige en effectieve behandeling is voor mannen met matig tot ernstig actieve inflammatoire darmziekte.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48673

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MANTA / GS-US-418-4279

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darm ontsteking, Inflammatoire darmaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Filgotinib, Testiculaire veiligheid, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Het beoordelen van het effect van filgotinib op de testiculaire functie zoals gedefinieerd door het percentage proefpersonen met een afname van * 50% ten opzichte van de uitgangswaarde in spermaconcentratie in week 13

Secundaire uitkomstmaten

* Het beoordelen van het effect van filgotinib op de testiculaire functie zoals gedefinieerd door het percentage proefpersonen met een afname van * 50% ten opzichte van de uitgangswaarde in spermaconcentratie in week 26

* Het beoordelen van het effect van filgotinib op de totale sperma motiliteit in week 13 en 26

* Het beoordelen van het effect van filgotinib op de totale sperma telling in week 13 en 26

* Het beoordelen van het effect van filgotinib op de verandering in spermaconcentratie ten opzichte van de uitgangswaarde in week 13 en 26

* Het beoordelen van het effect van filgotinib op het volume van het ejaculaat in week 13 en 26

* Het beoordelen van het effect van filgotinib op de spermamorfologie in week 13 en 26

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Het beoordelen van de reversibiliteit van de waargenomen effecten van filgotinib op de testiculaire functie bij proefpersonen met een afname van * 50% in spermaconcentratie en /of motiliteit en/of morfologie
- * Het beoordelen van het effect van filgotinib op de geslachtshormonen, waaronder luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH), inhibine B, en totaal testosteron in week 13 en 26
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van filgotinib
- * Het karakteriseren van de plasmafarmacokinetiek (PK) van filgotinib en de metabolieten ervan (GS-829845, voorheen G254445)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IBD is een chronische ontstekingsaandoening van het maagdarmsstelsel. Bij colitis ulcerosa is deze ontsteking beperkt tot de slijmvlieslaag en betreft deze het rectum, met of zonder directe uitbreiding naar het colon. De ontsteking bij de ziekte van Crohn kan betrekking hebben op elk onderdeel van het maagdarmkanaal (van de mondholte tot en met het gebied rond de anus) en kan de ontsteking behalve dat deze het slijmvliesoppervlak aantast, zich uitstrekken over de volledige dikte van de maagdarmwand. In de afgelopen tien jaar zijn de resultaten voor patiënten met IBD aanzienlijk verbeterd dankzij veranderingen in de strategieën voor behandeling van colitis ulcerosa, door vorderingen in de ontwikkeling van geneesmiddelen en door de toevoeging van gerichte behandelingen met biologische middelen. Ondanks deze ontwikkelingen blijven er uitdagingen bestaan op het gebied van de behandeling. Slechts een deel van de patiënten reageert goed (toont respons) op de momenteel beschikbare behandeling met biologische middelen, waarbij sommigen hun respons verliezen en anderen in de loop van de tijd intolerant worden. Er is een onbevredigde medische behoefte aan veilige, goed verdragen oraal toegediende behandelingen met nieuwe, gerichte werkingsmechanismen die het verloop van de ziekte effectief kunnen verbeteren en die tegelijkertijd veilig zijn en goed verdragen worden. Het huidige onderzoek biedt enerzijds een behandelingsoptie voor mannelijke proefpersonen met matig tot ernstig actieve IBD en wil anderzijds de

eventuele invloed van filgotinib op de spermaproductie bij de mens te evalueren.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te zien hoe filgotinib, het experimentele geneesmiddel, het sperma bij de man aantast en om te zien of het een veilige en effectieve behandeling is voor mannen met matig tot ernstig actieve inflammatoire darmziekte.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek bij volwassen mannen met matige tot ernstige actieve inflammatoire darmziekte die een protocol-specifieke behandeling kunnen ontvangen.

Tot 250 mannen in de leeftijd van 21 tot en met 65 jaar oud op het moment van de toestemming worden gerandomiseerd naar 26 weken eenmaal daags filgotinib 200 mg of placebo.

De Randomisatie wordt gestratificeerd naar het type IBD (bijv. colitis ulcerosa [CU] versus de ziekte van Crohn [CD]), gelijktijdig gebruik van methotraxaat (MTX; ja of nee), en naar spermaconcentratie gemeten bij de screening (*Uitgangswaarde*) volgens de volgende strata:

- * 15 tot 25 miljoen/ml
- * > 25 tot 50 miljoen/ml
- * > 50 miljoen/ml

Er zijn 5 afzonderlijke delen in dit onderzoek, waar proefpersonen aan kunnen deelnemen afhankelijk van de individuele respons van de onderliggende IBD van de proefpersoon op de toegewezen behandeling en/of waargenomen veranderingen in spermaparameters. De 5 delen die in de volgende secties staansecties worden beschreven, bestaan uit het volgende:

- 1) Deel A (DDag 1 tot en met onderzoeksbezoek in week 13)
- 2) Deel B (NNa week 13 tot en met het onderzoeksbezoek in week 26)
- 3) Fase met open-label filgotinib
- 4) Controlefase
- 5) Langdurige uitbreiding

De delen van het onderzoek staan beschreven in de volgende sectiessecties.

Deel A (Dag 1 tot en met onderzoeksbezoek in week 13)

In deel A ontvangen alle proefpersonen geblindeerd onderzoeksgeneesmiddel gedurende de eerste 13 weken, vanaf dag 1/randomisatiebezoek. Bij het onderzoeksbezoek in week 13 wordt de IBD-responderstatus bepaald (d.w.z. niet-reagerend vs. reagerend, zie definitie van termen) op basis van de

gedeeltelijke Mayo Clinic-score (gedeeltelijke MCS) bij proefpersonen met CU, of de activiteitsindex van de ziekte van Crohn (Crohn*s Disease Activity Index, CDAI) bij proefpersonen met CD. Bovendien worden spermaparameters (zie sectiesectie 6.13 Procedure voor spermaverzameling) geëvalueerd om te bepalen of aan een van de vooraf gespecificeerde drempelwaarden (zie Definitie van termen) wordt voldaan.

- * Proefpersonen die reageren en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel blijven het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel ontvangen in deel B.

- * Proefpersonen die niet reageren en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel stoppen met het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel en beginnen met open-label filgotinib.

- * Proefpersonen bij wie de spermaparameters voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel, ongeacht de responsstatus, stoppen met het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel en beginnen met de controlefase.

Deel B (Na week 13 tot en met het onderzoeksbezoek in week 26)

In deel B gaan alle proefpersonen door met het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel gedurende een extra 13 weken. Proefpersonen kunnen wanneer dan ook verergering van ziekte (zie definitie van termen) van hun onderliggende IBD ervaren (na week 13 tot en met week 26). Als verergering van ziekte is bevestigd, worden spermaparameters geëvalueerd om te bepalen of is voldaan aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel voorafgaand aan een verandering in onderzoeksgeneesmiddel (verandering van geblindeerd onderzoeksgeneesmiddel naar open-label filgotinib). Op basis van de spermaparameters op dit tijdpunt, kunnen proefpersonen een van de volgende paden volgen:

- * Alle proefpersonen bij wie de spermaparameters voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel, ongeacht de IBD-responsstatus, stoppen met het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel en beginnen met de controlefase.

- * Proefpersonen die na week 13 en vóór week 26 verergering van ziekte ervaren, en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel stoppen met het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel en beginnen met open-label filgotinib.

- * Proefpersonen die geen verergering van ziekte ervaren en reageren in week 26, en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel, blijven het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel gebruiken als onderdeel van de langdurige uitbreiding (Long Term Extension, LTE).

- * Proefpersonen die geen verergering van ziekte ervaren, maar die in week 26 niet reageren, en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel, stoppen met het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel en leggen 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een opvolgingsbezoek voor veiligheid af.

Fase met open-label filgotinib (open-label dag 1 tot en met het onderzoeksbezoek in open-label week 13)

Na blootstelling aan 13 weken open-label filgotinib wordt de IBD-responsstatus van de proefpersoon bepaald en de spermaparameters worden geëvalueerd om te bepalen of aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel is voldaan. De pProefpersonen worden tijdens deze fase als volgt geëvalueerd:

- * Alle proefpersonen bij wie de spermaparameters voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel, ongeacht responderstatus, toppen met open-label filgotinib , leggen 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een opvolgingsbezoek voor veiligheid af en beginnen met de controlefase.
- * Proefpersonen die een verergering van ziekte ervaren en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel stoppen met open-label filgotinib, leggen het bezoek bij VB af en 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een opvolgingsbezoek voor veiligheid.
- * Proefpersonen die geen verergering van ziekte ervaren, en reageren in OL-week 13 na blootstelling aan 13 weken open-label filgotinib, en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel, kunnen open-label filgotinib blijven ontvangen als onderdeel van de LTE.
- * Proefpersonen die geen verergering van ziekte ervaren, maar niet reageren na blootstelling aan 13 weken open-label filgotinib, en bij wie de spermaparameters niet voldoen aan een vooraf gespecificeerde afnamedrempel, stoppen met open-label filgotinib en leggen 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel een opvolgingsbezoek voor veiligheid af.

Controlefase (tot 52 weken)

Alle proefpersonen die beginnen met de controlefase ondergaan om de 13 weken vanaf de datum van stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel evaluaties van het sperma, gedurende maximaal 52 weken of tot is voldaan aan reversibiliteit (zie Definitie van termen), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Proefpersonen worden tijdens de controlefase lokaal goedgekeurde standaardbehandeling (standard of care, SOC) aangeboden.

Langdurige uitbreiding (long-term extension, LTE) (tot 195 weken)

Alle proefpersonen die beginnen met de LTE, ondergaan tot 195 weken vanaf het begin van de LTE om de 13 weken geplande bezoeken voor veiligheidsbeoordelingen, en controle van sperma (om de 13 weken), tot de primaire onderzoeksresultaten van week 13 geanalyseerd zijn. Proefpersonen krijgen ofwel open-label filgotinib ofwel geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel op basis van de responscriteria van de persoon zoals hierboven beschreven. Als een proefpersoon verergering van ziekte ervaart tijdens de LTE, wordt de behandeling (ofwel open-label filgotinib ofwel geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel) stopgezet en de proefpersoon legt een bezoek bij VB af, 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, gevolgd door een opvolgingsbezoek voor veiligheid.

Commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC):

Een externe, multidisciplinaire DMC, waaronder een deskundige in mannelijke vruchtbaarheid, zal de voortgang van het onderzoek beoordelen en tussentijdse

ongeblindeerde beoordelingen uitvoeren van de veiligheidsgegevens.

Interne onafhankelijke veiligheidsbeoordeling

Er wordt een intern, niet geblindeerd team van Gilead samengesteld, onafhankelijk van het geblindeerde onderzoeksteam. Het interne, ongeblindeerde team van Gilead krijgt toegang tot geblindeerde en ongeblindeerde klinische gegevens, inclusief behandelingstoewijzing om de spermaparameters in real-time nauwlettend te volgen. Dit interne team zal worden ondersteund door een interne deskundige op het gebied van de mannelijke vruchtbaarheid. Om het risico op onbedoeld vrijgeven van de behandelingstoewijzing te beperken, zal het interne team de ongeblindeerde informatie vertrouwelijk houden en zal geen enkele informatie communiceren met het geblindeerde onderzoeksteam, centumpersoneel of proefpersonen. Het debblinden van gegevens als gevolg van een medische noodsituatie volgt de standaard Gilead-procedures. De specifieke activiteiten van de commissie voor interne onafhankelijke veiligheidsbeoordeling zullen worden bepaald door een wederzijds overeengekomen charter, dat het lidmaatschap van de commissie, het gedrag en het vergaderrooster zal bepalen.

Belangrijke overwegingen voor gelijktijdige medicatie

Proefpersonen worden behandeld met 5-aminosalicylzuur (5-ASA), conventionele immunomodulatoren en/of corticosteroïdenbehandeling gebruiken, zoals gedefinieerd door de inclusiecriteria. Proefpersonen mogen geen sulfasalazine ontvangen vanaf 26 weken vóór de screening tot het eind van het onderzoek, zoals gedefinieerd in de exclusiecriteria.

Een lijst met toegestane en verboden medicatie staat in de exclusiecriteria en sectie 5.3 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

200 mg filgotinib tablet oraal eenmaal daags of placebo

Inschatting van belasting en risico

VAAK VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN FILGOTINIB

In onderzoeken naar filgotinib, gegeven aan mensen of aan dieren, zijn er enkele ongewenste effecten (bijwerkingen) gemeld. Deze informatie wordt hieronder samengevat.

Tijdens drie voltooide fase 2-onderzoeken naar reumatoïde artritis (RA) en de ziekte van Crohn (Crohn's Disease, CD) die 20 weken of langer duurden, waren infecties de vaakst voorkomende bijwerkingen; de bijwerkingen die daarna het vaakst voorkwamen waren problemen met de maag en darmen (maagdarmkanaal). In een fase 2 onderzoek onder proefpersonen met CD die gedurende 10 weken filgotinib ontvingen, had 24,6% van de onderzoeksdeelnemers infecties en 24,6% bijwerkingen die betrekking hadden op het maagdarmkanaal. De vaakst voorkomende

bijwerkingen waren hoofdpijn (13,8%), ziekte van Crohn (9,2%), asthenie (zwakte of gebrek aan energie, 6,9%) en misselijkheid (6,9%).

INFECTIES

Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, kunnen het vermogen van het lichaam om infecties te bestrijden verminderen. Het is mogelijk dat uw vermogen om infecties te bestrijden verzwakt wordt tijdens het innemen van filgotinib.

In onderzoek bij patiënten met RA en CD zijn er meer infecties opgetreden bij onderzoeksdeelnemers die filgotinib gebruikten dan bij degenen die een placebo (pil zonder filgotinib) kregen. Op basis van de onderzoeken naar RA en CD is pneumonie (een longinfectie die mogelijk ernstig kan zijn) vastgesteld als bijwerking van filgotinib. Er zijn ernstige infecties met ziekenhuisopname als gevolg gerapporteerd, en in sommige gevallen zijn onderzoeksdeelnemers met een infectie overleden. Op grond van de informatie die tot nu toe beschikbaar is, schat men dat, als 100 proefpersonen één jaar lang filgotinib nemen, gemiddeld 2 mensen een ernstige infectie zouden krijgen.

Neutrofielen zijn witte bloedcellen die infecties helpen bestrijden. Het aantal neutrofielen was lager in het bloed van onderzoeksdeelnemers met RA die met filgotinib werden behandeld, maar bij slechts ongeveer 1,5% van deze onderzoeksdeelnemers trad een ernstige daling van het aantal neutrofielen op. Andere soorten cellen in het bloed die infecties bestrijden, ondervonden geen gevolgen.

MANNELIJKE ONVRUCHTBAARHEID

Filgotinib heeft schade veroorzaakt aan de teelballen (testikels) van mannetjesratten en -honden. Bij deze dieren veroorzaakte filgotinib aantasting en verlies van cellen die sperma aanmaken, met als gevolg verminderde of uitblijvende productie van sperma. Als gevolg daarvan veroorzaakte filgotinib onvruchtbaarheid bij mannetjesratten (niet in staat om een vrouwtjesrat drachtig te maken).

De schade aan de teelballen bij ratten en honden werd waargenomen bij doses die iets hogere niveaus van filgotinib in het bloed produceerden dan de niveaus in het bloed die zich voordoen bij de geplande doses voor de onderzoeksdeelnemers in dit onderzoek. Bij deze dosissen namen de hoeveelheden sperma bij ratten en honden wel toe na stopzetting van filgotinib, maar over het algemeen bleven ze laag en bereikten ze niet meer de normale niveaus. Bij de hoogste dosissen die getest zijn bij mannetjesratten en -honden, gingen deze bijwerkingen niet weg. Deze bijwerkingen werden niet waargenomen in de teelballen van ratten en honden wanneer deze dieren een dosis kregen die soortgelijke niveaus van filgotinib in het bloed produceert als de niveaus in het bloed die zich voordoen bij de dagelijkse dosis van 200 mg bij mensen.

Als u niet zeker weet of u in de toekomst kinderen wilt hebben, moet u zich niet aanmelden voor deelname aan dit onderzoek.

AANGEBOREN AFWIJKINGEN

Behandeling met filgotinib heeft bij de foetussen (ongeboren baby's) van drachtige ratten en konijnen misvormingen (aangeboren afwijkingen) van de botten en interne organen veroorzaakt. Deze geboortefwijkingen traden op bij doses die soortgelijke niveaus van filgotinib in het bloed produceerden als de niveaus in het bloed die zich voordoen bij de geplande doses bij onderzoeksdeelnemers in dit onderzoek. Er werden ook andere bijwerkingen waargenomen, zoals een hoger aantal miskramen en een lager lichaamsgewicht van de foetus.

Op basis van deze diergegevens kan filgotinib aangeboren afwijkingen veroorzaken bij mensen. Geef u alleen op voor dit onderzoek als u dit risico begrijpt en aanvaardt en bereid bent om gepaste maatregelen te nemen om zwangerschap van een vrouwelijke partner te vermijden.

Vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, moeten een zeer effectief anticonceptiemiddel gebruiken; uw onderzoeksarts kan informatie geven over aanbevolen anticonceptiemethoden.

KANKER

Lymfoom (een type kanker van het immuunsysteem) en andere soorten kanker zijn waargenomen bij onderzoeksdeelnemers met RA die filgotinib namen. Sommige van deze kankers hadden overlijden tot gevolg. Op grond van de informatie die tot nu toe beschikbaar is, schat men dat, als 100 proefpersonen met RA één jaar lang filgotinib nemen, gemiddeld 1 persoon kanker zou krijgen. Van sommige soorten kanker, zoals lymfoom, weet men dat ze vaker voorkomen bij mensen met RA, maar het is nog niet bekend of filgotinib dit risico verhoogt. Het is niet bekend of filgotinib het risico op kanker verhoogt bij mensen met UC en CD.

OVERIGE EFFECTEN

Verhoogde cholesterol, inclusief bepaalde soorten "goede" en "slechte" cholesterol, is geconstateerd bij onderzoeksdeelnemers die filgotinib namen, maar het belang van deze bevindingen is nog onbekend. Een lichte verhoging van creatinine (wat een maat is voor de goede werking van de nieren) is geconstateerd in onderzoek bij RA-patiënten. De totale creatiniewaarden bleven evenwel binnen het normale bereik.

Zoals bij elk geneesmiddel kunnen er ook hier onbekende risico's zijn, want slechts een beperkt aantal mensen heeft dit geneesmiddel genomen en niet alle bijwerkingen of risico's van het gebruik van dit geneesmiddel zijn bekend. In de toekomst zouden er ernstigere en/of langetermijnbijwerkingen kunnen optreden, waaronder allergische reacties. Ook zouden de hier beschreven risico's of ongemakken vaker kunnen voorkomen of ernstiger kunnen zijn dan die welke eerder zijn waargenomen. Uw gezondheid zal bij elk onderzoeksbezoek door uw onderzoeksarts worden gecontroleerd, en u wordt gevraagd om alle veranderingen of problemen die u misschien hebt opgemerkt te melden. Als uw partner zwanger wordt tijdens het onderzoek, meld dit dan onmiddellijk aan de

onderzoeksarts. Als u veranderingen in uw gezondheid opmerkt of als u gezondheidsproblemen hebt, laat dat dan onmiddellijk aan de onderzoeksarts weten.

Spreek met uw onderzoeksarts als u vragen heeft over de mogelijke bijwerkingen van filgotinib.

RISICO'S VAN ONDERZOEKSPROCEDURES

BLOEDAFNAME

Het afnemen van bloed uit een ader kan leiden tot pijn, blauwe plekken, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen en - zeer zelden - infectie op de plaats van de naaldenprik.

VERZAMELEN VAN ONTLASTING THUIS

Als tijdens uw bezoek aan het onderzoekscentrum geen ontlastingsmonster kan worden verzameld, kan men u vragen om dit thuis te doen. U krijgt dan Para-Pak® containers mee naar huis, die vloeistoffen bevatten die mogelijk gevaarlijk kunnen zijn (zoals formaline, polyvinylalcohol, en kwikchloride). Deze stoffen kunnen leiden tot irritatie van de huid en ogen, en zijn gevaarlijk bij inademing of inslikken. Het is belangrijk dat u de instructies volgt voor het correct hanteren van de ontlasting-containers (waaronder het dragen van handschoenen).

ILEOCOLONOSCOPIE/FLEXIBELE SIGMOIDOSCOPIE

Ileocolonoscopieën en flexibele sigmoïdoscopieën zijn in het algemeen veilige procedures, maar net zoals geldt voor elke procedure zijn er risico's aan verbonden. Deze risico's zullen door uw arts met u worden besproken. U ondertekent een afzonderlijk toestemmingsformulier voor de procedure. Als voorbereiding voor deze test kan het nodig zijn om een klysma of een laxermiddel te gebruiken, of beide, wat een vervelend gevoel in de buik kan veroorzaken en dunne ontlasting gedurende de voorbereidingsperiode. Tot de voorbereiding kan ook een speciaal dieet behoren waarmee u uw darmen reinigt. U kunt voorbijgaande kramp ervaren als gevolg van de lucht die wordt gebruikt voor het opblazen van uw colon.

ECG

Na het ecg is het mogelijk dat u een lichte irritatie, lichte roodheid en jeuk ondervindt op uw huid op de plaatsen waar de registratiepleisters waren aangebracht. Misschien is het nodig om uw borsthaar te laten scheren voor deze procedure.

VASTEN

Vasten kan duizeligheid, hoofdpijn, een ongemakkelijk gevoel in de maag of flauwvallen veroorzaken.

RÖNTGENFOTO VAN DE BORSTKAS

Tijdens het nemen van de röntgenfoto van de borstkas wordt u aan enige straling blootgesteld. Over het algemeen is de hoeveelheid ontvangen straling tijdens deze procedure evenveel als de straling die men in een periode van 10 dagen krijgt door blootstelling aan natuurlijke stralingsbronnen uit de omgeving.

ALLERGISCHE REACTIE

Een allergische reactie is altijd mogelijk bij welk geneesmiddel dan ook. Er kunnen ernstige allergische reacties optreden die levensbedreigend kunnen zijn. Dingen die tijdens een allergische reactie op elk willekeurig type geneesmiddel kunnen optreden, zijn onder meer:

- * huiduitslag
- * moeilijk kunnen ademen
- * een piepende ademhaling
- * een plotselinge daling van de bloeddruk
- * zwelling rond de mond, keel of ogen
- * snelle polsslag
- * zweten

ONBEKENDE/ONVERWACHTE RISICO'S EN ONGEMAKKEN

Er kunnen ongewenste bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn of die zelden kunnen gebeuren wanneer mensen deze onderzoeksmiddelen nemen. U wordt geïnformeerd over nieuwe informatie die u van mening zou kunnen doen veranderen over uw verdere deelname aan dit onderzoek.

Net als bij elk nieuw geneesmiddel moet men extra waakzaam zijn op die bijwerkingen die niet altijd duidelijk zijn. Als u bijwerkingen of ongebruikelijke symptomen ervaart, breng de onderzoeksarts dan zo snel mogelijk op de hoogte via het telefoonnummer op dit formulier.

ZWANGERSCHAP

Het is erg belangrijk dat u GEEN vrouw zwanger maakt terwijl u aan dit onderzoek deelneemt vanaf de screening en nog minstens 90 dagen na uw laatste dosis onderzoeksmiddel. Het niet hebben van seks is de enige zekere manier om zwangerschap te voorkomen.

Om aan dit onderzoek te kunnen deelnemen, moet u afspreken dat u zult vermijden dat uw partner zwanger raakt vóór, tijdens en na het onderzoek. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken. De onderzoeksarts moet met u bespreken welke vorm(en) van anticonceptie u gebruikt.

Er zouden andere, nog niet vastgestelde bijwerkingen kunnen optreden bij de embryo of foetus (ongeboren kind) als uw partner zwanger wordt tijdens uw deelname aan het onderzoek en tijdens de 90 dagen na uw laatste dosis onderzoeksmiddel.

Deze mogelijke bijwerkingen kunnen schade toebrengen aan de ongeboren baby.

Heeft u een vrouwelijke partner die zwanger is of vermoedt u dat ze zwanger is geworden tijdens uw deelname aan het onderzoek of binnen de 90 dagen na uw laatste dosis onderzoeksmiddel, stop dan onmiddellijk met de onderzoeksmiddelen en waarschuw de onderzoeksarts. Aangezien het risico voor uw partner en ongeboren baby onbekend is, is het aan te bevelen dat uw partner passende prenatale zorg krijgt van haar eigen arts. Men zal uw partner vragen om een toestemmingsformulier te ondertekenen waarin ze ermee instemt om de onderzoeksarts informatie te geven over de zwangerschap en de afloop ervan.

De onderzoeksarts zal uw partner mogelijk informatie over dit onderzoek en uw deelname eraan moeten vertellen. De sponsor van het onderzoek en de onderzoeksarts zullen niet verantwoordelijk zijn voor de kosten in verband met de zwangerschap, de bevalling of de zorg voor uw kind.

U dient ook af te spreken dat u geen sperma zult doneren tijdens het onderzoek (behalve voor de vereiste spermaverzameling in het onderzoek) en nog 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Uw seksuele activiteit en seksuele gedragingen worden niet beperkt, behalve in de perioden tegen de tijd dat u sperma afstaat voor het onderzoek. Geef deze informatie, indien van toepassing, ook door aan uw partner.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
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)

Zie sectie 4.2 en 4.3 voor een volledige lijst met inclusie- en exclusiecriteria voor het onderzoek.;Inclusie Criteria

- * Mannen die 21 tot en met 65 jaar oud zijn op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

- * Gedocumenteerde diagnose van CU of CD met een duur van tenminste 4 maanden.

Documentatie moet als volgt endoscopische en histopathologische documentatie van CU of CD omvatten:

- * CU:

- Documentatie door medisch dossier van, of een endoscopieverslag dat * 4 maanden vóór randomisatie is gedateerd, dat kenmerken vertoont in overeenstemming met CU, bepaald door de arts die de procedure uitvoert EN

- Documentatie door medisch dossier van, of een histopathologieverslag dat kenmerken aangeeft in overeenstemming met CU, bepaald door de patholoog

NB: Proefpersonen moeten ook een minimale omvang van de ziekte hebben van 15 cm vanaf de anus

- * CD:

- Documentatie door medisch dossier of ileocolonoscopieverslag (volledige colonoscopie met intubatie van het terminale ileum) dat * 4 maanden vóór randomisatie is gedateerd, dat kenmerken vertoont in overeenstemming met CD, bepaald door de arts die de procedure uitvoert EN

- Documentatie door medisch dossier of histopathologieverslag dat kenmerken aangeeft in overeenstemming met CD, bepaald door de patholoog

- * Matige tot ernstige actieve CU, of matige tot ernstige actieve CD, lokaal beoordeeld en gedefinieerd als

- * CU:

- een Mayo Clinic-score (MCS; bijlage 3) * 6 Globale beoordeling door de arts (physician global assessment, PGA) 2 of 3, en endoscopische subscore * 2 bij de screening of in de voorgaande 90 dagen

- * CD:

- CDAI totale score (bijlage 9) * 220, EN

- Bewijs van actieve ontsteking, met een totale score van * 6 volgens de eenvoudige

endoscopische score voor de ziekte van Crohn (Simple Endoscopic Activity Score in Crohn's Disease, SES-CD; bijlage 10), OF als de ziekte beperkt is tot het ileum en/of de rechterdarm, een gecombineerde SES-CD-score * 4 in deze 2 segmenten bij de screening of in de voorgaande 90 dagen

* Toonde eerder een onvoldoende klinische respons, verlies van respons op, of intolerantie voor tenminste 1 van de volgende 5 klassen van middelen, zoals individueel gedefinieerd in sectie 4.2 Inclusiecriteria 6

* Corticosteroïden

* Azathioprine, 6-mercaptopurine, of methotrexaat

* TNF*-antagonisten (infliximab, adalimumab, golimumab [alleen CU], of certolizumab [alleen CD])

* Vedolizumab

* Ustekinumab (alleen CD)

* Het gemiddelde van 2 afzonderlijke spermamonsters die bij het screeningsbezoek zijn verzameld moet voldoen aan de volgende minimale criteria (in overeenstemming met sectie 6.14 en figuur 6-1): spermavolume * 1.5 ml, totaal sperma/ejaculaat * 39 miljoen, spermaconcentratie * 15 miljoen/ml, spermamotiliteit * 40% en normale spermamorfologie * 30%

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie voor een volledige lijst in het studie protocol.;

- * Eerdere of huidige gedocumenteerde problemen met de mannelijke voortplantingsgezondheid, inclusief primair hypogonadisme, secundair hypogonadisme of verminderde vruchtbaarheid

- * Huidig gebruik van sulfasalazine of gebruik ervan binnen de 26 weken voorafgaand aan de screening; sulfasalazine is op geen enkel moment tijdens het onderzoek toegestaan

- * Huidig gebruik van corticosteroïden met een dosis > 20 mg/dag prednison of equivalent bij de randomisatie

- * Actieve tuberculose of onbehandelde latente tuberculose (sectie 4.2 Inclusiecriterium 12)

- * Infectie met actief hepatitis B, hepatitis C, of hiv (sectie 4.2 Inclusiecriterium 31-33)

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Filgotinib
Generieke naam:	Filgotinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2017-000402-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03201445
CCMO	NL62946.078.17