

Een gerandomiseerd, onderzoeker-geblindeerd, proefpersoon-geblindeerd fase 2a-onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra naar de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab en certolizumab pegol bij proefpersonen met actieve ankyloserende spondylitis

Gepubliceerd: 31-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is de beoordeling van de werkzaamheid van bimekizumab, gedurende 12 weken Q2W SC toegediend, in vergelijking met CZP bij de behandeling van proefpersonen met actieve AS. De secundaire doelstelling van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48835

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AS0013

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

arthritis, ziekte van Bechterew

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Pharma

Overige ondersteuning: UCB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ankyloserende spondylitis, bimekizumab, certolizumab pegol, onderzoeker-geblindeerd, proefpersoon-geblindeerd fase 2a-onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele van werkzaamheid

Verandering van ASDAS in week 12 t.o.v. baseline

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire variabele van werkzaamheidn:

* ASDAS-ID in Week 12

* ASDAS-MI in Week 12

Andere werkzaamheidsvariabelen

* Verandering van ASDAS t.o.v. baseline

* ASAS20-respons

* ASAS40-respons

* Tijd tot ASAS20-respons

* Tijd tot ASAS40-respons

* ASAS partiële remissie

* Verandering van BASDAI t.o.v. baseline

* Verandering in botvorming zoals gemeten aan de hand van de gestandaardiseerde opnamewaarde per gebied onder de curve (SUVauc), vastgesteld aan de hand van PET-MRI of PET-CT in week 12 en week 52.

Primaire veiligheidsvariabelen

- * Incidentie van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen
- * Terugtrekking vanwege bijwerkingen

Andere veiligheidsvariabelen

- * Veranderingen in vitale functies (bloeddruk, temperatuur, hartslag) en lichaamsgewicht t.o.v. baseline
- * Verandering in lichamelijk onderzoek t.o.v. baseline
- * Verandering van intervallen in standaard 12-kanaals elektrocardiogram (ECG) (RR-, PR-, QRS-, QT- en QT-intervallen, gecorrigeerd voor de hartfrequentie aan de hand van Fridericia's formule [QTcF]) t.o.v. baseline
- * Verandering in klinische laboratoriumwaarden (hematologie, biochemie en urine-analyse) t.o.v. baseline

Andere FK-variabelen

De FK-variabelen zijn concentraties van bimekizumab en CZP in het plasma.

Andere FD-variabelen

De FD-variabelen zijn de concentraties in bloed en bloedderivaten (bv. plasma) van relevante cytokinen en chemokinen van met relevantie voor IL-17A/F-signaalpad, het TNF-signaalpad, biologie voor AS en botmetabolisme. De aanvullende variabelen zijn inclusief maar niet beperkt tot

serumcomplementconcentraties en mononucleaire celsubtypes.

Andere immunologische variabele(n)

Immunologische variabelen bieden de mogelijkheid tot beoordeling van immunogeniciteit en immunologische biomarkers. De detectie van anti-bimekizumab-antilichaam en anti-CZP-antilichaam zal voorafgaand aan en na afloop van de onderzoeksbehandeling worden beoordeeld.

Niet-erfelijke farmacogenomische variabelen

Indien toegestaan volgens plaatselijke regelgeving zal er bloed en urine worden verzameld en gedurende 20 jaar worden opgeslagen ten behoeve van mogelijke verkennende analyses van ribonucleïnezuur (RNA), eiwitten, voor AS relevante metaboolbiomarkers, botmetabolisme en de ontstekings- en immuniteitsresponsprocessen. De aard en de vorm van deze eventuele analyses zal op een later moment worden bepaald.

Farmacogenetische variabelen

Bij proefpersonen die akkoord gaan met deelname aan het farmacogenetische deelonderzoek, zullen aanvullende bloedmonsters worden afgenomen en deze gedurende maximaal 20 jaar zullen bij -80°C worden opgeslagen.

Farmacogenetische biomarkers kunnen worden gemeten om het verband tussen de respons op de behandeling met bimekizumab, ziektebiologie voor AS, botmetabolisme en ontstekings- en immuniteitsresponsprocessen te beoordelen. De aard en de vorm van deze eventuele deelonderzoeksanalyses worden bepaald op het moment dat de resultaten van het hoofdonderzoek beschikbaar komen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een gerandomiseerd, proefpersoon-geblindeerd, onderzoeker-geblindeerd fase 2a-onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra naar de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab (ook bekend als UCB4940) en certolizumab pegol ([CZP]; Cimzia®) bij volwassen proefpersonen met actieve ankyloserende spondylitis (AS).

In aanmerking komende proefpersonen lijden aan actieve AS, vastgesteld door gedocumenteerd radiologisch bewijs (röntgenfoto), die voldoet aan de gemodificeerde New York-criteria voor AS (Van der Linden et al, 1984), met symptomen gedurende * 3 maanden, begonnen op een leeftijd < 45 jaar. Bovendien lijden proefpersonen aan matige tot ernstige actieve ziekte bij de screening (* 4 volgens de Bath-ziekteactiviteitsindex voor ankyloserende spondylitis [BASDAI] en rugpijn * 4 [vraag 2 van BASDAI]).

De primaire doelstelling van het onderzoek is de beoordeling van de werkzaamheid van bimekizumab, gedurende 12 weken tweewekelijks (Q2W) subcutaan (SC) toegediend, in vergelijking met CZP bij de behandeling van proefpersonen met actieve AS. De primaire variabele van werkzaamheid is de verandering in de ziekteactiviteitsscore voor ankyloserende spondylitis (ASDAS) in week 12 ten opzichte van baseline.

De secundaire doelstelling van het onderzoek is de bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid van bimekizumab.

De secundaire variabelen van werkzaamheid omvatten de vaststelling van inactieve ziekte volgens ASDAS (ASDAS-ID) in week 12 en belangrijke verbetering volgens ASDAS (ASDAS-MI) in week 12. De primaire veiligheidsvariabelen omvatten de incidentie van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en terugtrekking vanwege bijwerkingen.

Andere doelstellingen in het onderzoek zijn het verkrijgen van extra biomarker- en klinische en beeldvormingsgegevens, indien van toepassing, en de bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab of CZP in de uitbreidingsperiode van de behandeling, de beoordeling van de werking van bimekizumab of CZP op de veranderingen in botvorming en de bepaling van de farmacokinetiek (FK) en immunogeniciteit van bimekizumab.

In meerdere centra in Noord-Amerika, Europa en de regio Azië-Pacific (APAC) zullen ongeveer 60 proefpersonen in een verhouding 2:1 worden gerandomiseerd om bimekizumab of CZP te ontvangen. Het onderzoek bestaat uit een screeningperiode (2 tot 4 weken), een behandelingsperiode (12 weken), een uitbreidingsperiode

voor behandeling (36 weken) en een opvolgingsperiode voor veiligheid (tot 20 weken na de laatste dosis van het onderzochte medicinale product [IMP]). De maximale onderzoeksduur komt daarmee op 68 weken.

Screeningperiode

De screeningperiode zal minimaal 2 weken en maximaal 4 weken duren. Tijdens de screeningperiode zal de onderzoeker beoordelen of welke patiënten in aanmerking komen voor deelname als proefpersoon volgens de inclusie- en exclusiecriteria.

De screeningperiode kan ook worden gebruikt voor uitwassing van eventuele medicatie die niet is toegestaan voor gebruik tijdens het onderzoek.

Behandelingsperiode

Bij baseline/op dag 1 zullen proefpersonen in een verhouding 2:1 worden gerandomiseerd om tijdens de behandelingsperiode de volgende geblindeerde onderzoeksbehandelingen te ontvangen:

- * Bimekizumab 160 mg SC Q2W van week 0 tot en met week 10. Bovendien zullen proefpersonen bij baseline (bezoek 2), in week 2 (bezoek 3) en in week 4 (bezoek 4) 1 injectie met placebo ontvangen om bij deze bezoeken de blinding ten opzichte van de oplaaddosis voor certolizumab pegol (CZP) te behouden.

- * Certolizumab pegol 400 mg SC Q2W in week 0, 2 en 4 (oplaaddosis), gevolgd door CZP 200 mg SC Q2W in week 6 t/m 10.

Het IMP zal SC in de kliniek worden toegediend door opgeleid centrumpersoneel.

Uitbreidingsperiode voor behandeling

Na het afronden van de behandelingsperiode van 12 weken zullen de proefpersonen overstappen naar een 36 weken durende uitbreidingsperiode voor behandeling, waarin zij de volgende behandelingen zullen ondergaan:

- * Proefpersonen die in de behandelingsperiode werden gerandomiseerd naar bimekizumab, zullen in week 12 t/m 44 om de 4 weken (Q4W) 320 mg SC bimekizumab ontvangen.

- * Proefpersonen die in de behandelingsperiode werden gerandomiseerd naar CZP, zullen in week 12 t/m 44 Q4W 400 mg CZP ontvangen.

Proefpersonen die niet reageren op de behandeling, zullen uit het onderzoek worden teruggetrokken, naar het oordeel van de onderzoeker.

Opvolgingsperiode voor veiligheid

Alle proefpersonen die het onderzoek beëindigen of vroegtijdig stopzetten, inclusief uit de onderzoeksbehandeling teruggetrokken proefpersonen, zullen 20 weken na de laatste dosis IMP een SFU-bezoek afleggen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is de beoordeling van de werkzaamheid van bimekizumab, gedurende 12 weken Q2W SC toegediend, in vergelijking met CZP bij de behandeling van proefpersonen met actieve AS.

De secundaire doelstelling van het onderzoek is:

- * Bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid van bimekizumab

De andere doelstellingen van het onderzoek zijn:

- * Bepaling van aanvullende biomarker-, klinische en beeldvormingsgegevens,

indien beschikbaar

- * Bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab of CZP in de uitbreidingsperiode van de behandeling
- * Beoordeling van de werking van bimekizumab of CZP op de veranderingen in botvorming
- * Bepaling van de farmacokinetiek van bimekizumab

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, proefpersoon-geblindeerd, onderzoeker-geblindeerd fase 2a-onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra naar de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab (ook bekend als UCB4940) en certolizumab pegol ([CZP]; Cimzia®) bij volwassen proefpersonen met actieve ankyloserende spondylitis (AS).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De in dit onderzoek gebruikte IMP's zijn bimekizumab en CZP. Bimekizumab zal worden geleverd als een heldere tot opalescente, kleurloze tot licht bruinige, steriele, conserveringsmiddelvrije oplossing in kleurloze glazen type I-flacons van 2 ml (1,0 ml uittrekbaar volume), afgesloten met een stop van rubber en geseald met een aluminium kapje. Elke dosis voor eenmalig gebruik zal 160 mg/ml bimekizumab bevatten met 55 mM natriumacetaat, 220 mM glycine en 0,04% (w/v) polysorbaat 80 met pH 5,0. Certolizumab pegol zal worden geleverd als een steriele, heldere, kleurloze tot licht gelige oplossing met pH 4,7 in glazen, voorgevulde injectiespuiten (PFS) van 1 ml voor eenmalig gebruik als SC injectie. Elke spuit bevat een uittrekbaar volume van 1,0 ml in een CZP-concentratie 200 mg/ml met 10 mM natriumacetaatbuffer en 125 mM natriumchloride als toniciteitsmiddel. De spuiten worden opgeslagen bij 2 tot 8 °C, niet ingevroren, en beschermd tegen licht. Placebo zal worden geleverd als een waterhoudende 0,9% natriumchlorideoplossing (fysiologische, conserveringsmiddelvrije zoutoplossing) van farmacopeekwaliteit (Amerikaanse farmacopee/Europese farmacopee) voor injectie.

Inschatting van belasting en risico

Welke bijwerkingen zijn bekend voor bimekizumab?

In de 4 tot op heden uitgevoerde onderzoeken met bimekizumab waren de meeste bijwerkingen licht van aard en gemakkelijk te beheersen en was stopzetting van de behandeling niet vereist. Deze bijwerkingen omvatten:

- * Infecties (vooral gewone verkoudheid) en keelpijn, alle licht of matig van ernst.
- * Voorbijgaande afname van het aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen dat helpt bij het tegengaan van infecties).
- * Voorbijgaande afname van hemoglobine, de ijzerdragende component van rode bloedcellen (anemie).
- * Veranderingen in bloedwaarden die kunnen wijzen op leverproblemen. Als dit tijdens het onderzoek bij u het geval is, dan worden er extra bloed- en

urinetesten uitgevoerd om mogelijke andere oorzaken hiervoor te bepalen.

- * Maagdarmsstoornissen, zoals mondulcera (zweren), buikpijn (pijn in lage buikstreek), buikdistensie (buikzwellings), misselijkheid, braken, flatulentie (winderigheid) en diarree. Deze verbeterden zonder specifieke behandeling.
- * Lichte zwelling, lichte roodheid, of lichte of matige pijn op de plaats waar het onderzoeksgeneesmiddel werd ingespoten.
- * Duizeligheid en hoofdpijn.
- * Vermoeidheid (moe gevoel).

Als u een allergische reactie ervaart op het onderzoeksgeneesmiddel, dan dient u onmiddellijk contact op te nemen met de onderzoeker en een spoed eisende hulp te bezoeken. Tekenen hiervan kunnen ernstige huiduitslag, een gezwollen gezicht of ademhalingsproblemen zijn. Als u deze tekenen ervaart, dan dient u onmiddellijk een spoed eisende hulp te bezoeken en zeker te stellen dat uw onderzoeksarts op de hoogte gebracht is. Tot op heden zijn er bij bimekizumab geen allergische reactie opgetreden in onderzoeken.

Welke bijwerkingen zijn bekend voor certolizumab pegol?

Vaak voorkomend (kan voorkomen bij 1 op de 10 mensen):

- * bacteriële infecties op enige plaats (ophoping van pus)
- * virale infecties (waaronder koortsblaasjes, gordelroos, en influenza)
- * koorts
- * hoge bloeddruk
- * huiduitslag of jeuk
- * hoofdpijn (waaronder migraine)
- * sensorische afwijkingen zoals gevoelloosheid
- * tintelingen
- * branderig gevoel
- * zich zwak en over het algemeen niet lekker voelen
- * pijn
- * bloedaandoeningen
- * leverproblemen
- * reacties op de plaats van injectie
- * misselijkheid

Bijwerkingen van certolizumab pegol

Prevalentie Bijwerkingen

Maximaal 1 op 10 mensen * bacteriële infecties op enige plaats (ophoping van pus),

- * virale infecties (waaronder koortsblaasjes, gordelroos, en influenza),
- * koorts,
- * hoge bloeddruk,
- * huiduitslag of jeuk,
- * hoofdpijn (waaronder migraine),
- * sensorische afwijkingen zoals gevoelloosheid,
- * tintelingen,
- * branderig gevoel,

- * zich zwak en over het algemeen niet lekker voelen,
- * pijn,
- * bloedaandoeningen,
- * leverproblemen,
- * reacties op de plaats van injectie,
- * misselijkheid.

Maximaal 1 op 100 * allergische aandoeningen waaronder allergische rinitis en allergische reacties op het geneesmiddel (waaronder anafylactische shock),

- * antilichaam gericht tegen normaal weefsel,
- * kanker van het bloed en het lymfestelsel, zoals lymfoom en leukemie,
- * vaste orgaankanker,
- * huidkanker,
- * premaligne huidlaesies,
- * goedaardige (niet-kanker) tumoren en cysten (waaronder die van de huid),
- * hartproblemen waaronder verzwakte hartspier, hartfalen, hartaanval, ongemak op de borst of druk op de borst, abnormaal hartritme waaronder onregelmatige hartslag,
- * oedeem (zwellend in het gezicht of de benen),
- * symptomen van lupus (ziekte van het immuunsysteem/bindweefsel) (gewrichtspijn, huiduitslag, lichtgevoeligheid en koorts),
- * ontsteking van de bloedvaten,
- * sepsis (ernstige infectie die kan leiden tot orgaanfalen, shock of overlijden),
- * tuberculose-infectie,
- * schimmelinfecties (treden op wanneer het vermogen om infecties te bestrijden is verminderd),
- * luchtwegaandoeningen en ontsteking (waaronder astma, kortademigheid, hoesten, verstopte sinussen, pleuritis of ademhalingsproblemen),
- * maagklachten waaronder vochtophoping in de buik, zweren (waaronder mondzweren), perforatie, distensie, ontsteking, brandend maagzuur, last van de maag, droge mond, galproblemen,
- * spierproblemen, waaronder verhoogde spierenzymen, veranderingen in bloedwaarde van verschillende zouten,
- * veranderingen in cholesterol- en vetwaarden in het bloed, bloedstolsels in de aderen of longen,
- * bloeding of kneuzing,
- * veranderde hoeveelheid bloedcellen, waaronder een laag aantal rode bloedcellen (anemie), een laag aantal bloedplaatjes, verhoogd aantal bloedplaatjes,
- * gezwollen lymfeklieren,
- * griepachtige symptomen, koude rillingen, veranderd temperatuurgevoel, nachtelijk zweten, opvliegers,
- * angst- en stemmingsstoornissen zoals depressie, eetstoornissen, gewichtsverandering,
- * oorsuizingen,
- * vertigo (duizeligheid),
- * een gevoel van zwakte, waaronder verlies van bewustzijn,

- * zenuwaandoeningen in de ledematen, waaronder symptomen van gevoelloosheid, tintelingen, branderig gevoel, duizeligheid, tremor,
 - * huidaandoeningen, zoals het ontstaan of verergeren van psoriasis, aandoeningen van de huid (zoals eczeem), aandoeningen van de zweetklieren, zweren, lichtgevoeligheid, acne, haaruitval, verkleuring, loslaten van de nagels, droge huid en letsel, verstoorde genezing,
 - * problemen van de nieren en urinewegen, waaronder beperking van nierfunctie, bloed in de urine en onregelmatigheden bij het plassen,
 - * afwijkingen in de menstruatiecyclus, waaronder gebrek aan bloeding of zware of onregelmatige bloeding, borstaandoeningen,
 - * ontsteking van de ogen en oogleden, stoornissen van het gezichtsvermogen, problemen met tranen,
 - * bepaalde verhoogde bloedwaarden (verhoogd alkalinefosfatase in het bloed), verlengde testtijden voor coagulatie (stolling).
- Minder dan 1 op 100 proefpersonen (maximaal 1 op 1000) * kanker van het maagdarmkanaal, melanoom,
- * longontsteking (interstitiële longziekte, pneumonitis),
 - * beroerte,
 - * verstopping van de bloedvaten (arteriosclerose),
 - * slechte bloedsomloop die de tenen en vingers gevoelloos en bleek maakt (fenomeen van Raynaud), gevlekte paarse huidverkleuring, kleine adertjes onder het huidoppervlak kunnen zichtbaar worden,
 - * pericardontsteking,
 - * hartritmestoornis,
 - * vergrote milt,
 - * toename van rode celmassa, afwijkende morfologie van witte bloedcellen, vorming van stenen in de galblaas, nierproblemen (waaronder nefritis),
 - * immuunaandoeningen, zoals sarcoïdose (huiduitslag, gewrichtspijn, koorts), serumziekte, ontsteking van het vetweefsel,
 - * angioneurotisch oedeem (zwelling van de lippen, gezicht, keel),
 - * schildklieraandoeningen (struma, vermoeidheid, gewichtsverlies),
 - * verhoogde ijzerwaarden in het lichaam, verhoogde urinezuurwaarden in het bloed,
 - * zelfmoordpoging, geestelijke stoornis, delirium,
 - * ontsteking van de zenuwen voor horen, zien, of van het gezicht,
 - * verslechterde coördinatie of evenwicht,
 - * verhoogde gastro-intestinale motiliteit, fistels (kanaal van een orgaan naar een ander orgaan) (overal mogelijk),
 - * orale aandoeningen, waaronder pijn bij het slikken,
 - * huidvervelling, blaren,
 - * aandoening van haartextuur,
 - * seksuele problemen,
 - * aanvallen,
 - * verslechtering van een spierziekte bekend als dermatomyositis*,
 - * Stevens-Johnson-syndroom*,
 - * een huidreactie bekend als erythema multiforme*.

Andere Onbekend (frequentie kan aan de hand van de beschikbare gegevens niet

worden ingeschat): multiple sclerose*, guillain-barrésyndroom, merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker)*

*Deze voorvallen zijn in verband gebracht met deze klasse van geneesmiddelen, maar de incidentie met certolizumab pegol is onbekend. Certolizumab pegol wordt bewaard met een latex dop op de naald. Er bestaat daardoor ook een klein risico op een allergische reactie ten gevolge van de latex.

Contactpersonen

Publiek

UCB Pharma

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
NL

Wetenschappelijk

UCB Pharma

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
NL

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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, dient aan elk van de onderstaande criteria te worden voldaan:

1. De proefpersoon ondertekent en dateert een door een institutionele beoordelingscommissie (IRB)/onafhankelijke medisch-ethische commissie (IEC) goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier.
2. Proefpersoon wordt bereid en in staat geacht tot naleving van het protocol (bv. in staat om dagboeken te begrijpen en in te vullen), het bezoekschema en de inname van geneesmiddelen, naar het oordeel van de onderzoeker.
3. Proefpersoon is een man of een vrouw van 18 jaar of ouder.
4. Proefpersoon heeft een gedocumenteerde diagnose van op volwassen leeftijd begonnen AS, vastgesteld aan de hand van gedocumenteerd radiologisch bewijs (röntgenfoto), die voldoet aan de gemodificeerde New York-criteria voor AS (1984) met symptoomduur van ten minste 3 maanden en begonnen op een leeftijd < 45 jaar.
5. Proefpersoon heeft matige tot ernstige actieve ziekte bij het screeningbezoek, zoals bepaald door elk van de volgende scores:
 - * BASDAI-score * 4
 - * Rugpijnscore * 4 op een numerieke beoordelingsschaal (NRS) van 0 tot 10 (uit vraag 2 van BASDAI)
6. Proefpersoon moet een inadequate respons te hebben, een contra-indicatie te hebben of intolerant te zijn voor ten minste 2 NSAID*s (inadequate respons op een NSAID wordt gedefinieerd als gebrek aan respons op een voortdurende NSAID-behandeling gedurende ten minste 14 dagen, aan de hoogst verdraagbare dosis van de toegediende NSAID).
7. Proefpersoon mag voorafgaand aan het baselinebezoek niet blootgesteld zijn aan meer dan 1 TNF-antagonist en er mag geen enkele behandeling met een TNF-antagonist gefaald hebben (gedefinieerd als geen respons in de eerste 12 weken van de behandeling met de TNF-antagonist).
8. Proefpersoon heeft hs-CRP-waarden boven ULN bij het screeningbezoek. In de screeningperiode is één hertest van hs-CRP toegestaan, naar het oordeel van de onderzoeker.
9. Vrouwelijke proefpersonen moeten postmenopauzaal (ten minste 1 jaar; hormonale bevestiging vereist als onderdeel van het screeningproces indien minder dan 2 jaar sinds laatste menstruatie), permanent gesteriliseerd (bv. afbinding van de eileiders, hysterectomie, bilaterale salpingectomie) of, indien vruchtbaar (en betrokken bij seksuele activiteit die tot procreatie zou kunnen leiden) bereid zijn om tot 20 weken na de laatste toediening van het IMP een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken en bij bezoek 1 (screening) en onmiddellijk voorafgaand aan de eerste dosis een negatieve zwangerschapstest voor te leggen. De volgende methoden worden beschouwd als zeer effectief als ze consequent en correct worden gebruikt.
 - * gecombineerde (oestrogeen en progesteron bevattende) hormonale anticonceptie die gepaard gaat met remming van de ovulatie (oraal, intravaginaal of transdermaal)

- * hormonaal anticonceptiemiddel met enkel progesteron dat gepaard gaat met remming van de ovulatie (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar)
 - * spiraaltje (IUD)
 - * hormoonspiraaltje (IUS)
 - * bilaterale afbinding van de eileiders
 - * gevasectomiseerde partner (bij wie een test na vasectomie afwezigheid van levende spermacellen aantoonde).
 - * seksuele onthouding als dit overeenkomt met de gewenste en gangbare levensstijl van de proefpersoon. Proefpersonen die onthouding als vorm van anticonceptie gebruiken, dienen akkoord te gaan met deze onthouding tot 20 weken na de laatste dosis IMP (naar verwachting 5 halfwaardetijden van bimekizumab). Het onderzoekspersoneel moet met regelmatige tussenpozen tijdens het onderzoek bevestigen dat voortdurende onthouding nog steeds in overeenstemming is met de levensstijl van de proefpersoon.
- Mannelijke proefpersonen met een vruchtbare partner moeten tot 20 weken na de laatste dosis IMP (geschatte 5 halfwaardetijden) een condoom gebruiken indien zij seksueel actief zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Het is voor proefpersonen niet toegestaan om deel te nemen aan het onderzoek als aan één of meer van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Vrouwelijke proefpersoon die tijdens het onderzoek of binnen 20 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel borstvoeding geeft, zwanger is of zwanger wil worden. Mannelijke proefpersoon die tijdens het onderzoek of binnen 20 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel met zijn partner een zwangerschap plant.
2. Proefpersoon die eerder bimekizumab of CZP heeft ontvangen.
3. Proefpersoon heeft in de afgelopen 3 maanden of in ten minste 5 halfwaardetijden van het IMP, naargelang wat langer is, aan een ander onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel deelgenomen of neemt op dit moment deel aan een ander onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel.
4. Proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor één of meer bestanddelen van bimekizumab of CZP.
5. Proefpersoon heeft een eerdere behandeling met een polyethyleengeglycolyseerde (gePEGyleerde) samenstelling ontvangen die leidde tot een ernstige overgevoeligheidsreactie of een anafylactische reactie
6. Proefpersoon heeft een totale ankylose van de ruggengraat of een diagnose van enige andere vorm van inflammatoire artritis, zoals RA, systemische lupus erythematoses, sardoïdose, artritis psoriatica en reactieve artritis. Proefpersonen met een diagnose van ziekte van Crohn of colitis ulcerosa komen in aanmerking zolang er geen sprake is van actieve symptomatische ziekte bij screening of bij baseline.
7. Proefpersoon heeft een secundaire, niet-inflammatoire aandoening (bv.

- osteoartritis, fibromyalgie) die naar het oordeel van de onderzoeker symptomatisch genoeg is om de beoordeling van de werking van het onderzoeksgeneesmiddel op de primaire diagnose van actieve AS te verstoren.
8. Proefpersoon heeft een eerdere biologische behandeling anders dan TNF*-remmingsbehandeling ontvangen of ondergaat deze op dit moment.
9. Proefpersonen mogen geen medicatie hebben gebruikt op de wijze beschreven in de exclusiecriteria van het protocol.
10. Proefpersoon heeft:
- * een voorgeschiedenis van chronische of terugkerende infecties (bv. meer dan 3 episodes in het voorafgaande jaar die systemische antibiotica of antivirale behandeling vereisten). Lichte aandoeningen, zoals gewone verkoudheid of voorbijgaande, gelokaliseerde infecties die behandeld zijn met kortdurende therapie of antibiotica (maximaal 7 dagen), hoeven niet in deze beoordeling te worden meegeteld.
 - * een ernstige of levensbedreigende infectie in de 6 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek (inclusief herpes zoster) of ziekenhuisopname voor enige vorm van infectie in de laatste 6 maanden.
 - * enig huidig teken of symptoom dat kan wijzen op een actieve infectie (met uitzondering van gewone verkoudheid) of had in de 2 weken voorafgaand aan het baselinebezoek een infectie waarbij behandeling met systemische antibiotica vereist was.
 - * naar het oordeel van de onderzoeker een hoog risico op infectie (bv. proefpersonen met beenzweren, urinaire verblijfskatheter, eerdere prothetische gewrichtsinfectie op enig moment, bedlegerige proefpersonen of proefpersonen met een rolstoel).
11. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van of een op dit moment klinisch actieve infectie met Histoplasma, Coccidioides, Paracoccidioides, Pneumocystis, niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM), Blastomyces of Aspergillus of op dit moment actieve candidiase (plaatselijk of systemisch).
12. Proefpersoon heeft acute of chronische infectie met hepatitis B of C of humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Proefpersonen met aangetoonde of positief geteste hepatitis B of hepatitis C worden als volgt uitgesloten:
- * Een positieve test op hepatitis B-virus (HBV) wordt gedefinieerd als: 1) positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg+) of 2) positief voor anti-hepatitis B-kernantigeen (HBcAb+).
 - * Een positieve test op hepatitis C-virus (HCV) wordt gedefinieerd als: 1) positief voor hepatitis C-antilichaam (anti-HCV Ab) en 2) positief bij een bevestigende HCV-test (bijvoorbeeld HCV-polymerasekettingreactie).
13. Proefpersonen met bekende TB-infectie, met hoog risico op het krijgen van TB-infectie, met latente TB-infectie (LTBI) of met op dit moment actieve of een voorgeschiedenis van NTMB-infectie.
14. Proefpersoon heeft een primaire immunosuppressieve aandoening, inclusief inname van immunosuppressiva na orgaantransplantatie, of heeft een splenectomie ondergaan.
15. Proefpersoon met gelijktijdige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit (inclusief chirurgische resectie van carcinoom van de baarmoeder/baarmoederhals in situ) in de afgelopen 5 jaar zullen worden

uitgesloten, met de volgende uitzonderingen die voor inclusie in aanmerking kunnen komen:

- a. Excisie of ablatie van * 3 basaalcelcarcinomen van de huid
- b. Eén plaveiselcelcarcinoom van de huid (maximaal stadium T1), enkel succesvolle excisie of ablatie (andere behandelingen, d.w.z. chemotherapie, uitgesloten), zonder tekenen van terugkeer of uitzaaiing gedurende meer dan 2 jaar voorafgaand aan screening

c. Actinische keratose(n)

- d. Plaveiselcelcarcinoom in situ van de huid met succesvolle excisie of ablatie, meer dan 6 maanden voorafgaand aan screening

16. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van een lymfoproliferatieve stoornis, inclusief lymfoom of huidige tekenen en symptomen die wijzen op lymfoproliferatieve ziekte.

17. Proefpersoon heeft voorgeschiedenis van demyeliniseringsziekte (inclusief myelitis) of neurologische symptomen die wijzen op demyeliniseringsziekte.

18. Proefpersoon heeft, naar het oordeel van de onderzoeker, een huidige of een recente voorgeschiedenis van ernstige, progressieve en/of ongecontroleerde nier-, lever-, hematologische, endocriene, long-, hart- (bv. congestief hartfalen van graad 3 en 4 volgens de New York Heart Association [NYHA]), gastro-intestinale (opmerking: proefpersonen met actieve maagzweer worden uitgesloten; proefpersonen met voorgeschiedenis van maagzweer kunnen in aanmerking komen) of neurologische ziekte.

19. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van ongecompenseerd hartfalen, hypervolemie of myocardinfarct, of aangetoonde nieuw optredende ischemische hartziekte of, naar het oordeel van de onderzoeker, andere ernstige hartziekte, in de 12 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek.

20. Proefpersonen met aanwezigheid van een belangrijke ongecontroleerde neuropsychiatrische stoornis, actieve zelfmoordneiging of positief suïcidedrag aan de hand van de *Baseline*-versie van de Columbia-ernstbeoordelingsschaal voor suïcide (C-SSRS) en de ziekenhuisschaal voor angst en depressie (HADS) met één van de volgende criteria:

* Proefpersoon heeft een levenslange voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen (inclusief daadwerkelijke poging, onderbroken poging of beëindigde poging) of zelfmoordneiging in de afgelopen 6 maanden, aangegeven als positief antwoord (*Ja*) op vraag 4 of vraag 5 van de *Screening/Baseline*-versie van de C-SSRS bij screening.

* HADS-depressiescore * 10 of -angstscore * 15.

21. Proefpersoon heeft > 2x bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) voor één of meer van de volgende: alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), *alkalinefosfatase (ALP) of >ULN voor totaal bilirubine (* 1,5x ULN voor totaal bilirubine bij bekend gilbertsyndroom). Als proefpersoon enkel verhogingen > ULN en < 1,5xULN voor totaal bilirubine heeft, fractioneer bilirubine dan om mogelijk niet-gediagnosticeerd gilbertsyndroom te identificeren (d.w.z. direct bilirubine < 35%).

*Een geïsoleerde verhoging tussen 2x ULN en < 3xULN voor ALP is acceptabel bij afwezigheid van een geïdentificeerde medische aandoening die tot uitsluiting leidt.

Onderzoeken die leiden tot ALT-, AST- of ALP-waarden tot 25% boven de exclusielimiet dienen eventueel eenmaal ter bevestiging te worden herhaald tijdens de screeningperiode. Proefpersonen mogen niet worden gerandomiseerd als de waarden voor ALT, AST en ALP na hernieuwd onderzoek boven de hierboven aangegeven drempels blijven.

Voor gerandomiseerde proefpersonen met een baselineresultaat > ULN voor ALT, AST en ALP of totaal bilirubine, moet bij baseline een diagnose en/of de oorzaak van enige klinisch significante verhoging worden begrepen en vastgelegd in het elektronisch casereportformulier (eCRF).

Als een proefpersoon ALT-, AST- of ALP-waarden > ULN heeft die niet voldoen aan de exclusielimiet bij screening, herhaal dan indien mogelijk de onderzoeken voorafgaand aan dosering om te garanderen dat er geen verdere doorlopende klinisch relevante verhoging is. In het geval van een klinisch relevante toename moet inclusie van de proefpersoon worden besproken met de medische toezichthouder.

22. Proefpersonen met klinisch significant afwijkende laboratoriumwaarden (bv. creatinine > 1,5 x ULN, neutropenie < 1,5 x 10⁹/l, hemoglobine < 8,5 g/dl, lymfocyten < 1,0 x 10⁹/l, aantal witte bloedcellen (WBC) < 3,0 x 10⁹, bloedplaatjes < 100 x 10⁹/l). Individuele screeningonderzoeken waarbij de resultaten foutief, een grensgeval of niet bepalend zijn voor inclusie in het onderzoek, kunnen tijdens de screeningperiode één keer ter bevestiging worden herhaald als ze zich binnen 25% van de exclusielimiet bevinden. Proefpersonen moeten niet worden gerandomiseerd als de resultaten na hernieuwd onderzoek buiten deze drempel blijven.

23. De proefpersoon heeft een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² volgens het epidemiologische samenwerkingsverband voor chronische nierziekte (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

24. De proefpersoon onderging een 12-kanaals ECG met veranderingen die na medische beoordeling klinisch significant worden beschouwd (bv. QT gecorrigeerd voor de hartfrequentie [QTc] > 450 ms aan de hand van Fridericia's correctie [QTcF], bundeltakblokken, aangetoonde myocardiëchemie).

25. De proefpersoon ontving in de 8 weken voorafgaand aan het baselinebezoek (12 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek voor het Bacillus Calmette-Guérin [BCG]-vaccin tegen TB) enig levend (inclusief verzwakt) vaccin (bv. griepvaccin met inactief virus en pneumokokkenvaccin zijn toegestaan, maar nasaal griepvaccin niet). Tijdens het onderzoek en tot 20 weken na de laatste dosis IMP zijn levende vaccins niet toegestaan.

Levende vaccins zijn inclusief maar niet beperkt tot:

- * Miltvuurvaccin
- * Intranasaal griepvaccin
- * Bof-mazelen-rodehondvaccin (BMR)
- * Levend oraal poliovaccin (OPV)
- * Pokkenvaccin
- * BCG-vaccin tegen tuberculose (binnen 12 maanden voorafgaand aan baseline)
- * Levend oraal tyfusvaccin
- * Varicellavaccin
- * Gelekoortsvaccin

26. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van chronisch alcohol- of drugsgebruik in de afgelopen 6 maanden.
27. Proefpersoon heeft enige andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt kan maken voor inclusie in het onderzoek.
28. Proefpersoon behoort tot het personeel van het centrum dat rechtstreeks verbonden is aan dit onderzoek, en/of is naaste familie. Naaste familie wordt gedefinieerd als een echtgeno(o)t(e), ouder, kind, broer of zus, zowel biologisch als wettelijk geadopteerd.
29. Proefpersoon is een medewerker van UCB of een externe organisatie die bij het onderzoek betrokken is.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-01-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bimekizumab
Generieke naam:	Bimekizumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CERTOLIZUMAB PEGOL

Generieke naam: CIMZIA
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-11-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2019
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2017-000957-37-NL

NL63167.029.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 25-05-2020

Totaal aantal deelnemers: 1

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries