

Een fase 2, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle behandelgroepen naar LY3074828 bij deelnemers met actieve ziekte van Crohn (SERENITY)

Gepubliceerd: 08-12-2016 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: Toetsen van de hypothese dat behandeling met LY3074828 superieur is aan een placebo bij het deel deelnemers met endoscopische respons in week 12, gedefinieerd als 50% reductie ten opzichte van baseline in SES-CD-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49704

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SERENITY (I6T-MC-AMAG)

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LY3074828, Veiligheid, Werkzaamheid, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het deel van de deelnemers dat een endoscopische respons bereikt in week 12

Secundaire uitkomstmaten

- Bijwerkingen (AE, adverse event) en percentage stopzettingen, gemiddelde verandering in vitale functies en laboratoriumwaarden
- Het deel van de deelnemers dat een endoscopische respons bereikt in week 52
- Het deel van de deelnemers dat een endoscopische remissie bereikt in week 12
- Het deel van de deelnemers dat een endoscopische remissie bereikt in week 52
- Het deel van de deelnemers dat PRO-remissie bereikt in week 12
- Het deel van de deelnemers dat PRO-remissie bereikt in week 52
- De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in PGRS-score, PGRC-score, IBDQ-score, score FACIT-Fatigue en SF-36 in week 12 en 52
- Klaring en verdelingsvolume

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LY3074828 wordt ontwikkeld voor de behandeling van auto-immuunziekten waarbij van de IL-23-route wordt aangenomen dat deze een belangrijke pathogene rol speelt. LY3074828 neutraliseert de activiteit van IL-23 door de p19-subeenheid

te binden.

Behandeling van auto-immune/inflammatoire ziekten met IL-23 gerichte therapie wordt door verschillende bedrijven toegepast. Het eerste van een dergelijk middel dat een klinisch voordeel bij auto-immuunziekte liet zien was ustekinumab, hetgeen een door de FDA (Food and Drug Administration) goedgekeurd monoklonaal antilichaam is voor de behandeling van psoriasis en artritis psoriatica (Stelara® voorschrijfinformatie 2014). Ustekinumab heeft recentelijk een klinische activiteit aangetoond in fase 3- klinische onderzoeken voor de behandeling van de ziekte van Crohn* (Toussirot et al. 2013; Sanborn et al. 2008; Sandborn et al 2012; Simon et al. 2016). Ustekinumab bindt de algemene p40-subeenheid van IL-12 en IL-23; het richt zich daarom op beide cytokinen, in plaats van specifiek IL-23. Blokkade van de IL-12-route kan de aan Th1-cellen geïnduceerde interferonblokkade van Th17-celontwikkeling voorkomen en dus de klinische activiteit van op p40-gerichte antilichamen mogelijk beperken. Experimentele onderzoeken suggereren dat het blokkeren van alleen de IL-23/Th17/IL-17 immuun-as voldoende is om auto-immune ontsteking te behandelen (Monteleone et al. 2009). Stoffen die specifiek de IL-23 p19-subunit aanvallen hebben klinische activiteit aangetoond bij psoriasis (waaronder LY3074828 bij AMAA-onderzoek) en ziekte van Crohn (Sofen et al. 2014; Kopp et al. 2015; Krueger et al. 2015). IL-23 p19-specifieke antilichamen hebben ook een klinische activiteit aangetoond bij de ziekte van Crohn (Sands et al. 2015; Feagan et al. 2016). Van de IL-23/Th17-route wordt aangenomen dat deze een belangrijke rol speelt bij deze ziekte (Gheita et al. 2014; Globig et al. 2014; El-Bassat et al. 2015). Eil Lilly and Company (hierna 'Lilly') heeft één afgerond onderzoek (AMAA) en 2 nog lopende onderzoeken (AMAD en AMAC). De meest recentelijk bijgewerkte informatie over deze onderzoeken vindt u in de onderzoekersbrochure (IB, Investigator's Brochure).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Toetsen van de hypothese dat behandeling met LY3074828 superieur is aan een placebo bij het deel deelnemers met endoscopische respons in week 12, gedefinieerd als 50% reductie ten opzichte van baseline in SES-CD-score

Secundaire doelstelling:

- Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van behandeling met LY3074828
- Evalueren van het effect van LY3074828 bij het deel deelnemers met endoscopische respons in week 52, gedefinieerd als 50% reductie ten opzichte van baseline in SES-CD-score
- Evalueren van de werkzaamheid van behandeling met LY3074828 in superioriteit ten opzichte van placebo bij endoscopische remissie (gedefinieerd als een SES-CD-score van < 4 bij ileum-colon of < 2 bij geïsoleerde ileale ziekte, en geen subscore >1) in week 12
- Evalueren van effect van behandeling met LY3074828 bij het deel deelnemers met endoscopische remissie (gedefinieerd als een SES-CD-score van < 4 bij ileum-colon of < 2 bij geïsoleerde ileale ziekte, en geen subscore >1) in week

- Evalueren van de werkzaamheid van de behandeling met LY3074828 in superioriteit ten opzichte van placebo bij PRO-remissie (gedefinieerd als SF $\leq$ 2,5 en AP $\leq$ 1) in week 12
- Evalueren van het effect van LY3074828 bij het deel deelnemers met PRO-remissie (gedefinieerd als SF $\leq$ 2,5 en AP $\leq$ 1) in week 52
- Evalueren van het effect van LY3074828 op metingen gezondheidsresultaten/kwaliteit van leven (waaronder: PGRS-score, PGRC-score, IBDQ-score, SF-36-score en score FACIT-Fatigue) in week 12 en 52
- Karakteriseren van de PK van LY3074828

Onderzoeksopzet

Het AMAG-onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle behandelgroepen waarin ongeveer 180 deelnemers worden gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Periode 1 (week 0 tot 12): Er is een doseringsperiode van 12 weken ingesteld om de werkzaamheid en veiligheid van LY3074828 intraveneus (IV) toegediend in week 0, 4 en 8 te evalueren. Bij baseline worden deelnemers gerandomiseerd in een toewijzing van 2:1:1:2 over de 4 behandelgroepen (LY3074828 en placebo) en gestratificeerd op basis van eerdere blootstelling aan biologische therapie voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Periode 2 (week 12 tot 52): In periode 2 blijven alle deelnemers dosering ontvangen en worden gelijkmatig gerandomiseerd om de toegewezen behandeling bij baseline te blijven ontvangen of elke 4 weken (Q4W) subcutaan (SC) toegediende LY3074828 > met uitzondering van alle deelnemers in de placebogroep en deelnemers in de behandelgroepen met LY3074828 die in week 12 geen verbetering in SES-CD-score hebben gehad ten opzichte van baseline (bepaald door de centrale aflezer); zij ontvangen elke 4 weken (QW4) intraveneuze (IV) LY3074828. Periode 3 (week 52 tot 104): Alle deelnemers met een klinisch voordeel blijven doorgaan in het onderzoek in periode 3 en ontvangen SC open-label LY3074828 Q4W. Klinisch voordeel wordt gedefinieerd als het hebben van een endoscopische respons (50% reductie ten opzichte van baseline in SES-CD-score), of een reductie van 25% ten opzichte van baseline in SES-CD-score samen met een reductie van 40% ten opzichte van baseline in frequentie van ontlasting (SF, stoel frequency) of score in abdominale pijn (AP). Vervolg: In week 104 stoppen deelnemers met de behandeling en worden gevolgd op veiligheid gedurende nog eens 16 weken.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen en andere nadelige effecten hebben. Zeer veel voorkomende bijwerkingen (treden op bij meer dan 1 op de 10 patiënten) die zijn gemeld na toediening van LY3074828 die gerelateerd zouden kunnen zijn aan de ziekte(n) van de patiënt, andere geneesmiddelen die de patiënt gebruikt, LY3074828 of een combinatie van al deze factoren staan

hieronder samengevat:

- verkoudheid
- hoofdpijn

U vindt meer details over mogelijke bijwerkingen in bijlage D van het informatieformulier voor de deelnemer.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center DC1526
Indianapolis, Indiana 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center DC1526
Indianapolis, Indiana 46285
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

Deelnemers komen in aanmerking voor het onderzoek als ze binnen de screeningsperiode aan alle van de volgende criteria voldoen; deze is ≤ 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, tenzij specifiek gedefinieerd:

Soort deelnemer en ziektekenmerken

- een diagnose van de ziekte van Crohn hebben gehad gedurende ≥ 3 maanden vóór baseline
- actieve ziekte van Crohn hebben gedefinieerd als SF ≥ 4 (losse en waterige ontlasting en gedefinieerd als Bristol Stool Scale Category 6 of 7) en/of AP ≥ 2 bij baseline
- een SES-CD-score ≥ 7 (centraal afgelezen) voor deelnemers met ileum-colon of ≥ 4 voor deelnemers met geïsoleerde ileale ziekte binnen 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling

Eerdere IBD-behandeling (IBD, inflammatory bowel disease)

- moet eerdere behandeling hebben gehad voor de ziekte van Crohn (volgens de criteria hieronder):

behandeling hebben gehad met ≥ 1 biologische middel (zoals TNF-antagonisten, vedolizumab, experimentele biologische middelen voor de ziekte van Crohn) met of zonder gedocumenteerde voorgeschiedenis van het niet aanslaan van respons op dergelijke behandeling of dergelijke behandeling niet hebben verdragen: 9+-

o De behandeling dient te zijn stopgezet volgens de volgende tijdlijn:

- * anti-TNF-therapie ten minste 8 weken vóór baseline
- * behandeling met vedolizumab ten minste 12 weken vóór baseline
- * experimentele biologische behandeling voor de ziekte van Crohn ten minste 8 weken vóór baseline.
- kan een therapeutische dosering van de volgende geneesmiddelen ontvangen:
- Orale preparaten met 5-ASA (5-aminosalicylzuur): indien de voorgeschreven dosis ten minste 3 weken stabiel is vóór de colonoscopie bij screening of indien behandeling is gestopt ten minste 3 weken voorafgaand aan de colonoscopie bij screening.
- Orale corticosteroïden moeten op een prednison-equivalente dosis van ≤ 20 mg/dag of ≤ 9 mg/dag voor budesonide zijn, en op een stabiele dosis gedurende ten minste 3 weken voorafgaand aan de colonoscopie bij screening. Als de orale corticosteroïdenbehandeling wordt gestopt voorafgaand aan baseline, dan moet deze gestopt worden ten minste 3 weken voorafgaand aan de colonoscopie bij screening.
- AZA, 6-MP of methotrexaat (MTX): indien de voorgeschreven dosis ten minste 4 weken stabiel is vóór de endoscopie bij screening. Deelnemers die de behandeling met AZA, 6-MP of MTX zijn gestopt, moeten de geneesmiddelen ten minste 4 weken voorafgaand aan de endoscopie bij screening zijn gestopt om in aanmerking te komen voor insluiting.
- Ziektespecifieke antibiotica voor de ziekte van Crohn: indien de voorgeschreven dosis stabiel is gedurende 4 weken voorafgaand aan baseline of de behandeling is gestopt ten minste 3 weken voorafgaand aan de endoscopie bij screening.; Een volledige lijst van de inclusiecriteria is te vinden in het protocol (sectie 6.1).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van insluiting in het onderzoek als ze aan een van de volgende criteria voldoen binnen de screeningsperiode; deze is ≤ 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, tenzij specifiek gedefinieerd:

Criteria betreffende ziekte of behandeling

- complicaties van de ziekte van Crohn hebben, zoals stricturen, stenose of andere manifestaties waarvoor een operatie geïndiceerd kan zijn of die de evaluatie van de werkzaamheid in de war kan sturen
- diagnose van aandoeningen die het spijsverteringskanaal beïnvloeden, zoals CU, onbepaalde colitis, de ziekte van Crohn in die gevallen waarbij fistelvorming optreedt, abdominaal of periaanaal abces, adenomateuze darmpoliepen die niet verwijderd zijn, dysplasie van het darmslijmvlies en short-bowel syndroom
- enige vorm van darmresectie hebben gehad, diversie van de darm of plaatsing van een stoma binnen 6 maanden of elke andere intra-abdominale chirurgische ingreep binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening
- een van de volgende behandelingen voor de ziekte van Crohn gehad:
 - 6-thioguanine (6-TG), cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, pentoxifylline of mycofenolaat mofetil binnen 8 weken voorafgaand aan baseline
 - klysma met corticosteroïden, corticosteroïden via IV, zetpillen met corticosteroïden of topische behandeling binnen 3 weken voorafgaand aan colonoscopie bij screening
 - rectale 5-ASA binnen 3 weken voorafgaand aan colonoscopie bij screening
 - aferese hebben gebruikt (bijvoorbeeld Adacolumn-aferese) ≤ 2 weken voorafgaand aan screening.
- eerder blootgesteld zijn aan biologische therapie gericht op IL-23 p19 ofwel als regulier geneesmiddel ofwel experimenteel, of eerdere blootstelling aan ustekinumab
- natalizumab of middelen hebben ontvangen die B- of T-cellen verminderen (bijvoorbeeld rituximab, alemtuzumab of visilizumab) binnen 12 maanden na screening, of, indien na toediening van deze middelen, aantoonbaar bewijs bij screening van aanhoudende vermindering van de beoogde lymfocyt populatie
- behandeld zijn met een experimenteel geneesmiddel voor de ziekte van Crohn binnen 8 weken voorafgaand aan baseline of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel (welke langer duurt) OF met interferon-therapie binnen 8 weken vóór baseline; Een volledige lijst van de exclusiecriteria is te vinden in het protocol (sectie 6.2).

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:	03-07-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	LY3074828

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-002204-84-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02891226
CCMO	NL59632.018.16