

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek naar de veiligheid en doeltreffendheid van BMS-986165 bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 08-10-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De wetenschappelijke rationale voor het onderzoek is hierboven samengevat en verder beschreven in rubriek 3 en de brochure van de onderzoeker (Investigator Brochure, IB). Dit gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek is ontworpen ter...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmstelselinfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52827

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid & doeltreffendheid van BMS-986165 bij patiënten met CD;IM011-023

Aandoening

- Maagdarmstelselinfecties

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-986165, Fase 2, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstellingen van doeltreffendheid en eindpunten:

- Doelstelling: Het beoordelen van het effect van BMS-986165 op klinische remissie en endoscopische respons aan het einde van de inductieperiode (Week 12 [Dag 85])
- Co-primaire eindpunten:
 - o Aandeel proefpersonen die klinische remissie behalen in week 12, en
 - o Aandeel proefpersonen die endoscopische respons bereiken in week 12, beide op populatieniveau.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling inzake doeltreffendheid en eindpunten:

- Het beoordelen van het effect van BMS-986165 op klinische respons aan het einde van de inductieperiode
 - o Eindpunt: aandeel proefpersonen die een klinische response bereiken in week 12
- Het beoordelen van het effect van BMS-986165 op PRO2-remissie aan het einde van de inductieperiode
 - o Eindpunt: aandeel proefpersonen die PRO2-remissie behalen in week 12
- Het beoordelen van het effect van BMS-986165 op ziekteactiviteit in het

darmslijmvlies via endoscopie aan het einde van de inductieperiode

o Eindpunt: verandering ten opzichte van baseline in SES-CD in week 12

- Het beoordelen van het effect van BMS-986165 op endoscopische remissie aan

het einde van de inductieperiode

- Het beoordelen van het effect van BMS-986165 op diepe remissie aan het einde

van de inductieperiode

De verkennende doelstellingen en eindpunten worden samengevat in rubriek 4.3.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tyrosinekinase 2 (TYK2) is een eiwit dat betrokken is bij het signaleren van interferine (IL)-12, IL-23 en type I-interferon (IFN), en is vereist voor de activering van signaalpaden verderop. TYK2 is een breed tot expressie gebrachte, niet-receptor tyrosinekinase die de fosforylering katalyseert van signaaltransductor en activator van transcriptie (STAT)-eiwitten stroomafwaarts van de receptoren voor de p40-bevattende cytokinen IL-12 en IL-23, evenals de type I-interferonreceptor. Dit leidt tot de activering van STAT-afhankelijke transcriptie en functionele responsen specifiek voor deze cytokinen.

TYK2-afhankelijke cytokinen (bijv. IL-12, IL-23 en type I IFN's) zijn verschillend van deze die afhankelijk zijn van nauw verwante familieleden van Januskinase (JAK), namelijk JAK1 en JAK3 (bijv. IL-2, IL-6, IL-7, IL-15) of JAK2 (bijv. erythropoïetine, trombopoïetine en granulocyt-monocytkolonie stimulerende factor). Bijgevolg wordt verwacht dat een TYK2-remmer een zeer gedifferentieerd profiel heeft van remmers van andere kinasen uit de JAK-familie. TYK2-afhankelijke signaalpaden en de cytokinennetwerken die ze moduleren (bijv. IL-23, IL-17, IFN α) zijn betrokken bij de pathofysiologie van meerdere immuungemedieerde ziekten, waaronder de ziekte van Crohn (CD), colitis ulcerosa, psoriasis, psoriatische artritis, systemische lupus erythematosus (SLE) en spondyloartritis.

BMS-986165 is een oraal toegediende selectieve TYK2-remmer. Een uitgebreide in-vitro- en in vivo karakterisering van BMS-986165 werd opgesteld en ondersteunt de ontwikkeling van deze stof bij mensen. De remming van TYK2 zal naar verwachting voor meerdere redenen therapeutisch voordeel opleveren voor patiënten met CD: 1) IL-12 en IL-23 zijn betrokken bij de pathogenese van CD; 2) van biologische middelen die zich richten op IL-23p19 en IL-12/23p40 cytokinen werd aangetoond dat ze doeltreffend zijn bij CD, en ustekinumab

gericht op IL 12/23p40 werd goedgekeurd voor de behandeling van CD; en 3) van BMS-986165 is aangetoond dat het doeltreffend is bij psoriasis, een IL-23-gemedieerde ziekte, in een recent fase 2-onderzoek.

Doel van het onderzoek

De wetenschappelijke rationale voor het onderzoek is hierboven samengevat en verder beschreven in rubriek 3 en de brochure van de onderzoeker (Investigator Brochure, IB). Dit gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek is ontworpen ter beoordeling van de veiligheid en doeltreffendheid van BMS-986165 bij proefpersonen met matige tot ernstige actieve CD. BMS-986165 werkt door TYK2 te remmen, een eiwit dat betrokken is bij de signalering van IL-12 en IL-23, naast type I IFN-signalering. In het kort hebben basis- en translationele studies IL-12 en IL-23 aangewezen als mogelijke pathogene cytokinen bij darmontsteking. Klinische onderzoeksprogramma's van biologische geneesmiddelen die de IL-12p40 of IL-23p19 cytokinesubeenheden remmen, hebben bewijs geleverd dat IL-12p40-remming veilig en doeltreffend is bij CD, terwijl IL-23p19-remming belofte vertoonde in klinische fase 2-onderzoeken naar CD.

IL-12 en IL-23 werden ook betrokken bij de pathogenese van psoriasis. Onderzoek IM011011 was een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch fase 2-onderzoek naar BMS-986165 bij 267 proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis. In onderzoek IM011011 werd behandeling met BMS-986165 aan dosissen van > 3 mg eenmaal daags (QD) geassocieerd met significant grotere klinische respons vergeleken met placebo in week 12, gemeten door een daling van $\geq 75\%$ in de score op de psoriasis area and severity index (PASI, PASI 75). In week 12 was het percentage patiënten met een PASI 75-respons 7% (3 op 45 patiënten) met placebo, 39% (17 op 44 patiënten) met 3 mg eenmaal daags, 69% (31 op 45 patiënten) met 3 mg b.i.d., 67% (30 op 45 patiënten) met 6 mg b.i.d., en 75% (33 op 44 patiënten) met 12 mg QD (P-waarde $< 0,001$ voor elke vergelijking). Behandeling met BMS-986165 aan dosissen > 3 mg b.i.d. was ook geassocieerd met een numeriek groter aandeel patiënten die een daling van $\geq 90\%$ in PASI-score (PASI 90) bereiken in vergelijking met placebo in week 12. Dit onderzoek biedt een *proof of concept* dat BMS-986165 effectief kan zijn bij de behandeling van een IL-23-gemedieerde ziekte bij mensen. Samengenomen bieden deze gegevens een wetenschappelijke rationale voor het bestuderen van BMS-986165 bij CD.

De geschiktheidscriteria zijn ontworpen om te garanderen dat proefpersonen matige tot ernstige actieve CD hebben bij de baseline en om het risico te minimaliseren op ernstige infecties die mogelijk verband houden met immuunmodulerende therapieën.

Klinische ziekteactiviteit wordt in dit onderzoek beoordeeld aan de hand van de CDAI. CDAI is een samengesteld instrument dat door de patiënt gemelde buikpijn (AP), stoelgangfrequentie (SF), algemeen welzijn, aanwezigheid van complicaties van CD, hematocriet, gewicht, aanwezigheid van een CD-gerelateerde buikmassa en het gebruik van antidiarreëmedicatie omvat. CDAI wordt vaak gebruikt in klinische onderzoeksregisterprogramma's, maar heeft bepaalde beperkingen: bijv. (i) de AP- en SF-componenten zijn gewogen, (ii) de CDAI omvat items die geen door de patiënt gemelde resultaten zijn (PRO's), (iii) de CDAI omvat geen

beoordeling van mucosale ontsteking en (iv) de CDAI correleert niet goed met endoscopische bevindingen. Om deze beperkingen aan te pakken, wordt tijdens het onderzoek een PRO2-instrument beoordeeld dat niet-gewogen AP en SF omvat, en de slijmvliesontsteking wordt ook beoordeeld aan de hand van endoscopie en histologie.¹¹

Mucosale ziekteactiviteit wordt in dit onderzoek beoordeeld aan de hand van de Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD). Klinische symptomen beoordeeld aan de hand van CDAI hebben slechts een bescheiden correlatie met objectief bewijs van slijmvliesontsteking, beoordeeld door SES-CD. Bijgevolg wordt klinische remissie (op basis van CDAI) en endoscopische respons (gebaseerd op SES-CD) gebruikt als co-primaire eindpunten in week 12, op basis van populatie, om te beoordelen of BMS-986165 effectief is bij het verbeteren van zowel de klinische symptomen van CD als van objectieve bewijs van mucosale ontsteking. De SES-CD wordt beoordeeld door een geblindeerde centrale beoordelaar.

Aanvullende eindpunten van belang omvatten CDAI-gebaseerde klinische respons, PRO2-remissie, endoscopische remissie, endoscopische normalisatie, diepe remissie (klinische plus endoscopische remissie), histologische eindpunten, door de patiënt gemelde metingen van ziektecontrole en verbetering in kwaliteit van leven, en meting van farmacodynamische (FD) respons. Het vermogen om biomarkers te meten in perifere bloed- en darmweefselmonsters van patiënten met CD, zowel voor als na behandeling, laat in de loop der tijd evaluatie toe van doelspecifieke en ziektespecifieke FD-metingen in de relevante weefsels. IM011023 is het eerste klinisch onderzoek naar BMS-986165 bij patiënten met actieve CD. Om de dosis-responsrelatie van BMS-986165 in deze patiëntenpopulatie te verkennen, werden in aanvulling op een placebogroep 2 dosisschema's van BMS 986165 opgenomen in dit onderzoek. Aangezien er substantiële placebo-responsen werden waargenomen in eerdere klinische onderzoeken naar CD, biedt de placebogroep een belangrijke controle voor mogelijke versturende factoren die zijn afgeleid uit de natuurlijke variabiliteit in het klinisch verloop van CD, en van mogelijk versturende effecten van de standaard medische zorg, evenals om een ijkpunt te bieden voor veiligheid. Het aantal proefpersonen dat werd blootgesteld aan placebo is geminimaliseerd (een algemene verhouding van 3:1 tussen BMS 986165 en placebo), met de mogelijkheid voor de behandeling van placebo-non-responders in week 12 met BMS-986165 aan de hogere dosis van 6 mg b.i.d. Proefpersonen mogen ook tot en met week 12 (dag 85) doorgaan met 5-aminosalicylaten (5 ASA's), probiotica, CD-gerichte antibiotica en/of corticosteroïden (onderhevig aan dosisstabilisatievereisten). Daarnaast kunnen 5-ASA's, probiotica en CD-gerelateerde antibiotica gedurende de hele duur van het onderzoek worden verdergezet (in totaal 104 weken).

Corticosteroïden (prednison tot 20 mg/dag of equivalent) zijn toegestaan in de inductieperiode van het onderzoek, afhankelijk van de vereisten voor dosisstabilisatie. Proefpersonen die klinische respons bereiken in week 12 moeten corticosteroïden afbouwen in de onderhoudsperiode volgens het afbouwschema in sectie 5.1.4.2, tenzij ze tekenen of symptomen vertonen van bijnierinsufficiëntie. Deze aanpak beperkt de totale duur van blootstelling aan

corticosteroïden voor proefpersonen en maakt een verkennende analyse mogelijk van de vraag of behandeling met BMS-986165 al dan niet in verband kan worden gebracht met corticosteroïden-vrije doeltreffendheid in de onderhoudsperiode. Randomisatie gestratificeerd naar gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, regio en eerdere/huidige blootstelling aan TNFi (d.w.z. TNFi-blootstelling of TNFi-naïef) wordt ingevoerd om proefpersonen gelijk te verdelen over de behandelingsgroepen (behalve in Japan) op basis van deze kenmerken (paragraaf 5.1.2), wat kan duiden op de achtergrondernst van de ziekte en/of achtergrondniveau van ziektecontrole, en om mogelijke regionale verschillen in de achtergrondmedicatie van CD in evenwicht te brengen. Er zullen afzonderlijke strata zijn voor Japan. De andere stratificatiefactoren (TNFi en gelijktijdig gebruik van corticosteroïden) zullen echter niet worden toegepast. Een rechtvaardiging voor de dosis en het schema en een voordeel-/risicobeoordeling worden verstrekt in respectievelijk rubriek 3.2.2 en rubriek 3.2.3.

Onderzoeksopzet

IM011023 is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek ontworpen ter beoordeling van de veiligheid en doeltreffendheid van BMS-986165 in vergelijking met placebo bij proefpersonen met matige tot ernstige actieve CD.

Er worden ongeveer 240 proefpersonen gerandomiseerd in dit onderzoek. Na een screeningperiode van 28 dagen worden geschikte proefpersonen in een verhouding van 3:3:2 gerandomiseerd naar één van drie onderzoeksgroepen: (i) BMS-986165 6 mg tweemaal daags (b.i.d.) via de mond (PO); n ongeveer 90, (ii) BMS-986165 3 mg b.i.d. PO; n ongeveer 90, of (iii) overeenstemmend placebo; n ongeveer 60.

De randomisatie wordt gestratificeerd volgens geografische regio (VS, Japan, de rest van de wereld), eerdere blootstelling aan tumornecrosefactor-blokker (TNFi; blootgesteld/naïef) en gelijktijdig gebruik van corticosteroïden (ja/nee). Aangezien het aantal proefpersonen uit Japan naar verwachting klein zal zijn, zullen de stratificatiefactoren van eerdere blootstelling aan TNFi en gelijktijdig gebruik van corticosteroïden niet worden toegepast in Japan.

Dit onderzoek heeft een dubbelblinde inductieperiode van 12 weken, een 40 weken durende dubbelblinde onderhoudsperiode en een 52 weken durende open-label uitbreidingsfase (OLE), leidend tot een totaal van maximaal 104 weken blootstelling aan het onderzoeksproduct (IP). De primaire

werkzaamheidsbeoordeling vindt plaats in week 12. De co-primaire eindpunten worden gedefinieerd als het bereiken van klinische remissie (gedefinieerd als Crohn's Disease Activity Index [CDAI] < 150) en het bereiken endoscopische respons ($\geq 50\%$ verbetering ten opzichte van de baseline in de Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease [SES-CD]), op basis van populatie, in week 12.

Dit onderzoek heeft een doorlopend behandelingsontwerp om het aanhoudende klinisch voordeel en de veiligheid in de onderhoudsperiode te verkennen.

Proefpersonen die klinische respons bereiken (een vermindering ten opzichte van de baseline in de CDAI-score van ≥ 100 punten of een totale CDAI-score < 150) in week 12 (dag 85), komen in aanmerking om deel te nemen aan de

onderhoudsperiode en om verder te gaan met hetzelfde dubbelblinde behandelingsregime dat ze in de inductieperiode hebben ontvangen gedurende maximaal een bijkomende 40 weken, tot week 52. Proefpersonen met een verlies van respons (LOR; een toename in de CDAI-score van ≥ 100 punten in vergelijking met week 12 en een totale CDAI-score van ≥ 220 punten) op eender welk moment vanaf week 13 tot en met week 52 komen in aanmerking voor deelname aan een open-label BMS-986165 6 mg b.i.d. PO-groep tot en met week 52.

Proefpersonen die geen klinische respons bereiken in week 12 komen in aanmerking voor deelname aan een open-label BMS-986165 6 mg PO-groep. In deze onderzoeksgroep wordt de klinische respons beoordeeld in week 26. Proefpersonen die in week 26 klinische respons bereiken, kunnen tot en met week 52 in deze groep blijven. Proefpersonen die geen klinische respons bereiken in week 26 moeten stoppen met IP en beginnen met de opvolgingsperiode na behandeling. Gedurende het onderzoek moeten proefpersonen die voorafgaand aan week 52 definitief stoppen met IP beginnen met de opvolgingsperiode na de behandeling. Proefpersonen die een klinisch voordeel van IP blijven halen in week 52, naar het oordeel van de onderzoeker, komen in aanmerking voor deelname aan de OLE-periode. De OLE-periode duurt 52 weken, tot week 104.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden aan een groep toegewezen om ofwel BMS-986165 ofwel placebo te ontvangen. De kans dat ze BMS-986165 krijgen is 2 op 3 (67%). Ze worden willekeurig toegewezen om BMS-986165 of placebo te ontvangen, als orale capsules, in één van de volgende doses: • 6 mg tweemaal daags; of • 3 mg tweemaal daags; of • placebo tweemaal daags. De doses worden gerangschikt in series van 4 capsules, en worden ingenomen in de ochtend en in de avond in, ongeveer 12 uur na elkaar.

Inschatting van belasting en risico

See ICF section 7.0.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Chaussée de la Hulpe 185

Brussels 1170

BE

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Chaussée de la Hulpe 185
Brussels 1170
BE

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)

- 1) Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming
 - a) Bereid zijn om aan het onderzoek deel te nemen en het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen.
 - b) Bereid en in staat zijn om alle onderzoeksspecifieke activiteiten te voltooien en alle bezoeken af te leggen.
- 2) Type deelnemer en kenmerken van doelziekte
 - a) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
 - b) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
 - c) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
 - d) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
 - e) Gedocumenteerde diagnose van CD gedurende ten minste 3 maanden vóór de screening, waaronder ziekteverspreiding in ileum, colon of ileo-colon, bevestigd door:
 - Bron: Medische dossiers met een colonoscopierapport met intubatie van het ileum (ileocolonoscopie) dat kenmerken laat zien die overeenkomen met de ziekte van Crohn (Crohn's Disease, CD), zoals vastgesteld door de arts die de procedure uitvoert, EN
 - Bron: Documentatie in het medisch dossier van een histopathologisch rapport dat kenmerken laat zien die overeenkomen met CD, zoals vastgesteld door de

plaatselijke patholoog.

Opmerking: Als er geen histopathologisch rapport beschikbaar is, kunnen histologische monsters worden verkregen bij de screeningendoscopie en naar een lokaal laboratorium worden gestuurd om de diagnose van CD te bevestigen voordat men overgaat tot randomisatie. De endoscopie bij de screening moet kenmerken tonen die overeenkomen met CD.

f) Moet actieve matige tot ernstige CD hebben, zoals gedefinieerd door:

- CDAI-score van 220 tot 450 EN
- PRO2: Gemiddelde dagelijkse score voor buikpijn ≥ 2 OF gemiddeld dagelijks aantal zeer zachte (losse) of vloeibare (waterige) ontlastingen (alleen BSS Type 6 of 7; zie BIJLAGE 18) ≥ 4 , (zie paragraaf 9.1), EN
- Bewijs van actieve ontsteking in ten minste 1 van de 5 ileocolonsegmenten (gebaseerd op centrale beoordeling) met totale SES-CD ≥ 6 of SES-CD ≥ 4 als alleen geïsoleerde ileïtis aanwezig is op baseline endoscopie

g) Moet een onvoldoende respons, LOR of intolerantie hebben gehad voor een standaardbehandeling van 1 of meer van de volgende geneesmiddelen, zoals de onderstaande:

- Orale 5-ASA's: (bijv. mesalamine, sulfasalazine, olsalazine, balsalazine) in of boven de goedgekeurde etiketdosis (of volgens lokale standaardzorg) voor inductietherapie gedurende ten minste 6 weken
- Orale corticosteroiden: Prednison ≥ 40 mg/dag of equivalent gedurende 2 weken, of 2 mislukte pogingen om orale corticosteroiden af te bouwen onder prednison of equivalent 10 mg dagelijks, of een terugval binnen 3 maanden na stopzetting van corticosteroiden
- Intraveneuze (IV) corticosteroiden: hydrocortison ≥ 400 mg/dag of equivalent gedurende minstens 1 week
- Immunomodulatoren: AZA $\geq 1,5$ mg/kg/dag, 6-MP $\geq 0,75$ mg/kg/dag, MTX ≥ 15 mg/week, of volgens institutionele praktijk/landspecifieke etikettering of richtlijn, gedurende ten minste 12 weken. Bij instellingen die thiopurinewaarden in de klinische praktijk gebruiken: AZA of 6-MP voorgeschreven gedurende ten minste 12 weken met ten minste 1 aantoning van het niveau van therapeutische thiopurinemetabolieten. Opmerking: proefpersonen met gedefinieerde NUDT15- of TPMT-mutaties die intolerantie ervaren voor thiopurines aan lagere dosissen dan de hierboven vermelde dosissen, komen mogelijk in aanmerking voor dit onderzoek. Dit moet per geval worden besproken met de medische monitor.
- Biologische middelen: (bijv. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, vedolizumab, natalizumab, ustekinumab) zoals gedefinieerd in BIJLAGE 4. Proefpersonen kunnen worden opgenomen als behandeling met een biologisch middel werd gestopt vanwege primaire of secundaire non-respons, of als ze intolerant waren voor de behandeling, zoals gedefinieerd in BIJLAGE 4.

3) Leeftijd en reproductieve status

a) Mannen en vrouwen van 18 tot en met 75 jaar op het moment van de screening

b) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/l of equivalente eenheden bèta-humaan choriongonadotropine) binnen 24 uur voordat ze met de onderzoeksbehandeling beginnen.

- c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.
- d) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
- e) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
- f) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
- g) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
- h) Azoöspermische mannen hoeven geen anticonceptiemiddelen te gebruiken. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die continu niet heteroseksueel actief zijn, zijn ook vrijgesteld van anticonceptievereisten, en moeten nog steeds een zwangerschapstest ondergaan zoals beschreven in deze paragraaf.
- i) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
- j) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
- k) Onderzoekers zullen vrouwen in de vruchtbare leeftijd, en mannen die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd, adviseren over het belang van zwangerschapspreventie en de implicaties van een onverwachte zwangerschap. Onderzoekers zullen adviseren over het gebruik van anticonceptiemethoden (BIJLAGE 5).
- l) Mannlijke proefpersonen dienen hun gebruikelijke praktijken met betrekking tot anticonceptie (indien gebruikt) aan te houden. Er zijn echter geen specifieke aanvullende anticonceptiemaatregelen vereist.
- m) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met ten minste een aanvaardbaar, minder dan zeer effectief anticonceptiemiddel (zie BIJLAGE 5) voor de duur van de behandeling met onderzoeksbehandeling(en) (BMS-986165 of placebo).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Doelgroep:
 - a) Ernstige of fulminante colitis waarvoor waarschijnlijk een operatie of ziekenhuisopname nodig is
 - b) Aanwezigheid van een diagnose van alternatieve vormen van colitis (infectueus, inflammatoir, waaronder colitis ulcerosa, maligne, toxisch, onbepaald enz.) buiten CD
 - c) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0
 - d) Voorgeschiedenis van intra-abdominaal abces in de afgelopen 60 dagen
 - Eerder intra-abdominaal abces dat is gedraineerd en succesvol is behandeld met een lokale standaardkuur met antimicrobiële therapie is toegestaan (de kuur moet ten minste 60 dagen voorafgaand aan dag 1 voltooid zijn)
 - e) Voorgeschiedenis van diverticulitis in de afgelopen 60 dagen
 - Eerdere diverticulitis die succesvol is behandeld met een lokale standaardkuur met antimicrobiële therapie is toegestaan (de kuur moet ten minste 60 dagen voorafgaand aan dag 1 voltooid zijn)
 - f) Het krijgen van sondevoeding, gedefinieerde formule-diëten of totale parenterale voeding
 - g) Huidige colondysplasie of eerdere colondysplasie die niet definitief werd

behandeld

h) Voorgeschiedenis van infectieuze (bacteriële, virale, schimmel-, parasitaire, enz.) colitis in de afgelopen 30 dagen; moet volledig worden behandeld om opnieuw te screenen

i) Gebruik van therapeutisch klysma of zetpil, anders dan vereist voor ileocolonoscopie, binnen 7 dagen voorafgaand aan screening of tijdens de screeningperiode

j) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0

k) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0

l) Eerdere blootstelling aan BMS-986165 in een onderzoek

m) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v5.0

n) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0

o) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v5.0

p) Eerdere behandeling met specifieke lymfocytafbreekende middelen, zoals alemtuzumab en rituximab, is verboden binnen 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling tijdens de inductieperiode.

q) Ontvangst van ofwel lymfocytaferese of selectieve monocyt-, granulocytaferese (bijv. Cellsorba*) is verboden binnen 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling tijdens de inductieperiode.

r) Eerdere behandeling met experimentele middelen binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is) voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling tijdens de inductieperiode. Proefpersonen die 4 tot 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling met experimentele middelen behandeld zijn, moeten met de medische monitor worden besproken.

s) Eerdere stamceltransplantatie, (met uitzondering van lokale stamceltransplantatie voor de behandeling van perianale fistels (bijv. Alofisel® [darvadstrocel])). Bespreek dit per geval met de medische monitor.

t) Aanwezigheid van een stoma, maag- of ileoanaal zakje, eerdere proctocolectomie of totale colectomie, of symptomatische, stenoserende ziekte die de doeltreffendheidsbeoordeling (bijv. symptomatische CD-gerelateerde strictuur), abces of vermoedelijk abces, pouchitis, kortedarmsyndroom of voorgeschiedenis van darmperforatie waarschijnlijk zal verstoren. Bovendien worden personen uitgesloten als ze vernauwingen hebben in de dikke darm of het ileum die niet doorgankelijk zijn met de colonoscoop die de endoscopist normaal gesproken in de klinische praktijk gebruikt, of vernauwingen in het ileum of de ileocecale klep die fibrotisch van aard zijn.

2) Andere medische condities en voorgeschiedenis

a) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

b) Een belangrijke ziekte/aandoening of bewijs van een onstabiele klinische aandoening (bijv. renale, hepatische, hematologische, gastro-intestinale, endocriene, cardiovasculaire, pulmonale, immunologische, psychiatrische of plaatselijke actieve infectie/infectieuze ziekte) die, naar het oordeel van de onderzoeker, het risico voor de proefpersoon aanzienlijk zal verhogen indien hij of zij aan het onderzoek deelneemt.

c) Elke zware operatie binnen de laatste 30 dagen voorafgaand aan de eerste

dosis onderzoeksbehandeling of een operatie die gepland is gedurende het verloop van het onderzoek

d) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0

e) Vrouwelijke proefpersonen met een borstkankerscreening met vermoeden van maligniteit en bij wie de kans op maligniteit niet redelijkerwijs uitgesloten kan worden na aanvullende klinische, laboratorium- of andere diagnostische evaluaties

f) Significant bloedverlies (> 500 ml) of bloedtransfusie binnen 4 weken na toediening van de onderzoeksbehandeling

g) Niet in staat orale medicatie te tolereren

h) Niet in staat venapunctie te ondergaan en/of veneuze toegang te verdragen

i) N.v.t. volgens globaal herzien protocol v3.0

j) Eender welke andere goede medische, psychiatrische en/of sociale reden zoals vastgesteld door de onderzoeker

k) Mogelijke proefpersonen met de volgende kenmerken worden uitgesloten van het onderzoek:

- Voorgeschiedenis van eender welk type darmresectie binnen 6 maanden of eender welke andere intra-abdominale chirurgie binnen 3 maanden voorafgaand aan de baseline

- Voorgeschiedenis van eender welke chirurgische ingreep waarvoor algemene anesthesie nodig is, buiten deze vereist voor ileocolonoscopie, binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling, of is van plan een operatie te ondergaan tijdens de onderzoeksperiode

- Voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen of recent gebruik van antibloedplaatjesmiddelen of antitrombotische middelen die naar het oordeel van de onderzoeker het veilig uitvoeren van endoscopische procedures en biopsie uitsluiten binnen het tijdsbestek dat in het onderzoeksprotocol is beschreven

- Ontvangt momenteel eender welke behandeling voor chronische infectie (bijv. pneumocystis, cytomegalovirus, herpes simplex, herpes zoster, invasieve bacteriële of schimmelinfecties, of atypische mycobacteriën)

- Voorgeschiedenis van congenitale of verworven immunodeficiëntie

- Bekende ernstige infectie, gedefinieerd als eender welke infectie waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met parenterale (intramusculaire [IM] of IV) antimicrobiële middelen vereist is (bijv. antibiotica, antivirale, antischimmel- of antiparasitaire middelen) binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling, of afronden van orale antimicrobiële middelen binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Antibiotica die gebruikt worden om een procedure te dekken zoals endoscopie, sluiten de proefpersoon niet uit.

o In het geval van een eerdere SARS-CoV-2-infectie moeten de symptomen 4 weken voorafgaand aan de screening volledig zijn verdwenen, en op basis van de beoordeling van de onderzoeker in overleg met de medische monitor zijn er geen gevolgen waardoor de proefpersoon een hoger risico loopt om BMS-986165 te krijgen. Zie paragraaf 9.10 voor aanvullende informatie over het opnieuw testen van proefpersonen die eerder een SARS-CoV-2-infectie hebben gehad.

- Eerdere voorgeschiedenis van herpes zoster, herpes simplex or influenza-infectie binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis

onderzoeksbehandeling of een voorgeschiedenis van uitgezaaide/gecompliceerde herpes zoster-infectie (multidermatomale betrokkenheid, oftalmische zoster, betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel of postherpetische neuralgie).

- Kanker of voorgeschiedenis van kanker of lymfoproliferatieve ziekte in de voorbije 5 jaar (buiten met succes behandeld cutaan basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom of gereseceerd cervixcarcinoom in situ zonder bewijs van recidief)
- Congestief hartfalen van klasse III of IV, zoals geclassificeerd volgens de functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) of eender welk recent begin van hartfalen resulterend in symptomen van NYHA-klasse III/IV
- Acut coronair syndroom (bijv. myocardinfarct, instabiele angina pectoris) en/of eender welke voorgeschiedenis van significante cerebrovasc

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	06-01-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-986165
Generieke naam:	6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-{[2-methoxy-3-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]amino}-N-(2H3)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2022

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	EUCTR2017-001976-48-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03599622
CCMO	NL74546.018.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-07-2022

Datum resultaten gemeld: 11-06-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

24-05-2024