

Een fase IIa-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van BI 706321 oraal toegediend gedurende 12 weken bij patiënten met de ziekte van Crohn die een inductiebehandeling met ustekinumab krijgen.

Gepubliceerd: 26-01-2023 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

The main objective: Onderzoek een eerste signaal van werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van BI 706321 in combinatie met behandeling met ustekinumab in vergelijking met placebo met behandeling met ustekinumab bij patiënten met matig tot...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53423

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1425-0003

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Inflammatory bowel disease / Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: industry;Pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BI 706321, Ustekinumab, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Absolute verandering ten opzichte van baseline in Simple Endoscopic Score for Crohns disease (SES-CD) in week 12.

Secundaire uitkomstmaten

- Procentuele verandering in SES-CD ten opzichte van baseline in week 12
- Endoscopische respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ SES-CD-reductie ten opzichte van baseline) of voor een inductie-baseline SES-CD van 4, ten minste 2 punten reductie ten opzichte van inductie-baseline)) in week 12
- Endoscopische respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ SES-CD-reductie ten opzichte van baseline)), of voor een inductie-baseline SES-CD van 4, ten minste 2 punten reductie ten opzichte van inductie-baseline)) in week 48
- Endoscopische remissie (gedefinieerd als SES-CD-score van ≤ 2) in week 12
- Endoscopische remissie (gedefinieerd als SES-CD-score van ≤ 2) in week 48.

- Biologische remissie, gedefinieerd als C-reactief proteïne (CRP) <5 mg/L en fecale calprotectine (FCP) <250 ug/g in week 12
- Biologische remissie, gedefinieerd als CRP < 5 mg/L en FCP <250 ug/g in week 48
- Klinische remissie in week 12, gedefinieerd als een Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-score van <150
- Klinische remissie in week 48, gedefinieerd als een CDAI-score van <150
- Klinische respons in week 12, gedefinieerd door een CDAI-reductie ten opzichte van baseline van ten minste 100 punten, of een CDAI-score van <150
- Aantal patiënten met tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE) tot en met het einde van de behandeling (EoT) en de residuele effectperiode (REP) (d.w.z. tot en met bezoek 9)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn (CD) wordt gekenmerkt door transmurale ontsteking met ulceratieve laesies die elke plaats in het maagdarmkanaal aantasten, met meest frequente betrokkenheid van het terminale ileum, vaak gecombineerd met ontsteking in de dikke darm. De incidentie en prevalentie van CD is in alle etnische groepen gestegen, de on vervulde medische behoefte bij patiënten met matige tot ernstige CD is het hoogst. De beperkte werkzaamheid van de huidige geneesmiddelen die verschillende componenten van de ontregelde ontstekingsreactie bij patiënten met CD aanpakken, suggereert dat meerdere pathologische routes moeten worden aangepakt om grote vooruitgang te boeken bij de behandeling van deze vaak ernstige en invaliderende ziekte. Combinatiebehandelingen van gevestigde anti-inflammatoire geneesmiddelen met nieuwe geneesmiddelen met een nieuw en gedifferentieerd werkingsmechanisme zouden een grotere werkzaamheid kunnen bieden, vooral als een dergelijke combinatiepartner oraal beschikbaar, veilig en verdraagbaar zou zijn. BI 706321 zou zo'n kandidaat-medicijn kunnen zijn.

Doel van het onderzoek

The main objective:

Onderzoek een eerste signaal van werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van BI 706321 in combinatie met behandeling met ustekinumab in vergelijking met placebo met behandeling met ustekinumab bij patiënten met matig tot ernstig actieve CD na 12 weken.

The primary objective:

Schatting van het verschil in verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de eenvoudige endoscopische score voor de ziekte van Crohn (SES-CD) na 12 weken. De primaire behandelingsvergelijking zal plaatsvinden tussen behandelingsgroepen tijdens de behandeling tijdens de inductieperiode van 12 weken

Onderzoeksopzet

Dit is een fase IIa, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie ter evaluatie van de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van BI 706321 oraal toegediend gedurende 12 weken bij patiënten met de ziekte van Crohn (CD) die ustekinumab-inductiebehandeling kregen.

Na de inductiebehandelingsperiode van 12 weken zullen patiënten worden behandeld met nog eens 36 weken follow-up ustekinumab open-label onderhoudsmonotherapie. Ustekinumab-therapie zal zowel inductie als follow-up zal op een open-label manier worden toegediend. Tijdens de follow-upperiode zullen zowel veiligheids- als werkzaamheidsgegevens worden verzameld.

De behandelingsduur met BI 706321 van 12 weken wordt bepaald door de maximale behandelingsduur die wordt gedekt door de huidige preklinische toxicologische gegevens. De totale duur van het onderzoek met ustekinumab van 48 weken, gevolgd door een laatste ileocolonoscopie, zal het mogelijk maken het langetermijneffect te beoordelen van de initiële periode van 12 weken van BI 706321 aanvullende inductiebehandeling op de endoscopische eindpunten aan het einde van monotherapieonderhoud.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd (1:1) naar een van de twee armen. Groep 1: BI 706321 8 mg p.o. QD gedurende 12 weken in combinatie met standaard inductiedosering van ustekinumab, gevolgd door ustekinumab-onderhoudsdosering gedurende nog eens 36 weken. Groep 2: Placebo p.o. QD gedurende 12 weken in combinatie met standaard inductiedosering van ustekinumab, gevolgd door ustekinumab-onderhoudsdosering gedurende nog eens 36 weken. Na de inductiebehandelingsperiode van 12 weken zullen patiënten worden behandeld met nog eens 36 weken follow-up ustekinumab open-label onderhoudsmonotherapie.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de proefpersoon aan dit onderzoek duurt 48 weken en bestaat uit een screeningsperiode, een behandelingsperiode en een follow-upperiode. De proefpersoon zal vaker naar het ziekenhuis moeten komen dan normaal en aanvullende tests ondergaan.

- Tijdens de behandelingsperiode moeten proefpersonen de onderzoekslocatie elke 7 keer in 12 weken bezoeken. Tijdens de follow-upperiode bezoeken de proefpersonen de onderzoekslocatie 8 keer in 36 weken.
- Deelnemers worden onderworpen aan de volgende tests: lichamelijk onderzoek; elektrocardiogram; vragen over medische voorgeschiedenis (waaronder reeds bestaande medische aandoeningen, voorgeschiedenis van de ziekte van Crohn, eerdere therapie, gelijktijdige therapie en basiscondities) en demografische gegevens (bijv. geslacht, leeftijd, etniciteit, ras); urinemonsters; ontlasting bemonstering; beoordelingen over eventuele nieuwe ziekten of symptomen; de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) invullen; vitale functies.
- Van de proefpersonen wordt verwacht dat ze nuchter naar sommige van hun bezoeken komen, niet deelnemen aan andere medische onderzoeken, hun afspraken voor bezoeken nakomen, instructies van het onderzoeksteam opvolgen, altijd een patiëntenkaart bij zich houden en gebruik maken van passende vormen van anticonceptie.
- Proefpersonen zullen ook worden gevraagd om dagelijks een dagboek en de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) vragenlijst in te vullen.
- De proefpersonen krijgen 13 keer een aderpunctie, 1 intraveneuze injectie en 5 subcutane injecties. De proefpersonen ondergaan ook driemaal een ileocolonoscopie en tijdens elke ileocolonoscopie worden biopsieën genomen. Tot nu toe is het proefgeneesmiddel onderzocht bij gezonde vrijwilligers en er zijn nog geen bijwerkingen vastgesteld. Zoals bij elk geneesmiddel kan er een allergische reactie optreden.

De veiligheidsbewaking voor deze fase 2a-studie zal robuust zijn, inclusief een zorgvuldige selectie van ervaren klinische onderzoekslocaties en onderzoekers. Het Clinical Trial Protocol zorgt ervoor dat alle patiënten zorgvuldig worden geselecteerd, gecontroleerd en stopgezet indien nodig. Het Clinical Trial Team (inclusief Trial Member Medicine) zal ook onmiddellijk op de hoogte worden gebracht als laboratoriumwaarden kritisch abnormaal zijn of ECG-beoordelingen medisch relevante afwijkingen laten zien. Daarnaast is er als onderdeel van BI-standaard PV-processen een speciale werkgroep voor geneesmiddelenbewaking (PVWG). Niet-geblindeerde geaggregeerde beschrijvende analyses van AE's en geselecteerde veiligheidslaboratoriumgegevens zullen regelmatig beschikbaar

worden gesteld aan het Clinical Trial Team. Als er waarnemingen worden opgemerkt in de niet-geblindeerde geaggregeerde beschrijvende analyses (bijv. onevenwichtigheid in het aantal infecties), kan de individuele behandelingstoewijzing onmiddellijk beschikbaar worden gesteld voor verdere evaluatie. Dit nauwgezette toezicht maakt flexibele en snelle besluitvorming mogelijk in geval van waarnemingen. Gezien de korte duur van blootstelling aan BI 706321 (d.w.z. 12 weken) en de kleine omvang van de studie (25 patiënten in de actieve behandelingsarm), overweegt BI bovendien de geplande aanpak voor veiligheidsmonitoring in deze studie (gedefinieerd door CTP, en centrale beoordeling van veiligheidslaboratorium en ECG, en frequente interne niet-geblindeerde geaggregeerde beschrijvende veiligheidsanalyses) aanvaardbaar.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rein 55216
DE

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rein 55216
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een fase IIa-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter b ... 24-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten.
2. ≥ 18 - ≤ 75 jaar, op de datum van ondertekening geïnformeerde toestemming.
3. Diagnose van CD gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1 door endoscopie, radiologie en ondersteund door histologie.
4. Verhoogde CRP (≥ 5 mg/L) OF verhoogde fecale calprotectine (≥ 250 μ g/g)
5. Matige tot ernstige actieve CD bij bezoek 1 gedefinieerd als CDAI ≥ 220 en ≤ 450 (één herscreening is toegestaan).
6. Aanwezigheid van mucosale ulcera in ten minste één segment van het ileum of colon en een SESCD-score ≥ 7 (voor patiënten met geïsoleerde ileitis ≥ 4), zoals beoordeeld door middel van ileocolonoscopie en bevestigd door centrale onafhankelijke beoordelaar(s) vóór aanvang van de studie behandeling.
7. Patiënten die ervaring hebben met 1 of 2 TNF-antagonisten (d.w.z. biosimilars van een geneesmiddel worden geteld als het oorspronkelijke geneesmiddel, bijv. de overstap van infliximab-originator naar CT-P13 telt als één blootstelling aan een TNF-antagonist) bij een dosis die is goedgekeurd voor CD. Patiënten zijn mogelijk gestopt met de behandeling met TNF-antagonisten vanwege primaire of secundaire non-respons, intolerantie of om andere redenen.
8. Krijgt mogelijk een therapeutische dosis van het volgende:
 - o Orale 5-ASA-verbindingen moeten gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan randomisatie een stabiele dosis hebben gehad en moeten deze dosis blijven gebruiken tot week 12 en/of
 - o Orale corticosteroïden, indien geïndiceerd voor de behandeling van CD, moeten een prednison-equivalente dosis van ≤ 20 mg/dag of ≤ 9 mg/dag budesonide hebben en gedurende ten minste 2 weken een stabiele dosis hebben gehad voorafgaand aan randomisatie en moet deze dosis blijven gebruiken tot week 12. [Toegestane steroïdebehandelingen: lokaal toegediende steroïden zoals b.v. intra-articulaire, nasale inhalatie of intra-oculair toediening is toegestaan.] en/of
 - o AZA, MP, 6-thioguanine (6-TG) of MTX, op voorwaarde dat de dosis stabiel is geweest gedurende de 8 weken direct voorafgaand aan randomisatie en deze dosis moet worden voortgezet tot week 12
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten klaar en in staat zijn om

zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken volgens International Council on Harmonization (ICH) M3 (R2) die resulteren in een laag faalpercentage van minder dan 1% per jaar wanneer consequent en correct gebruikt.

10. Ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming in overeenstemming met ICH Good Clinical Practice (GCP) en lokale wetgeving voorafgaand aan toelating tot het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidig of eerder abcessen hebben, tenzij deze ten minste 6 weken voorafgaand aan randomisatie zijn gedraineerd en behandeld en er naar verwachting geen operatie nodig is. Patiënten met actieve fistels kunnen worden geïnccludeerd als de verwachting is dat er geen operatie nodig is en er momenteel geen abcessen aanwezig zijn op basis van het oordeel van de onderzoeker.
2. Complicaties van CD hebben, zoals vernauwingen, stenose, kortedarmsyndroom of enige andere manifestatie die een operatie vereist, of die het gebruik van SESCD/CDAI om de respons op therapie te beoordelen, zou kunnen uitsluiten, of die de beoordeling zou kunnen beïnvloeden van het voordeel van de behandeling met BI 706321 (gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker).
3. Patiënt met een andere diagnose van inflammatoire darmziekte (IBD) dan CD.
4. Elke vorm van darmresectie of -omleiding hebben gehad binnen 4 maanden of een andere intra-abdominale operatie binnen 3 maanden voorafgaand aan het bezoek 1. Patiënten met huidige ileostoma, colostoma of ileorectale anastomose zijn uitgesloten.
5. Behandeling met:
 - alle niet-biologische medicatie voor IBD (bijv. tacrolimus of mycophenolaatmofetil, systemische corticosteroïden), anders dan toegestaan volgens de inclusiecriteria, binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie
 - elke biologische behandeling met een TNF-alfa-antagonist (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol) of vedolizumab (of een biosimilar) binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie. (Als testen op medicijnniveau voor eerder gebruikte biologische behandeling bevestigen dat er geen detecteerbaar medicijnniveau is vóór randomisatie, kan de patiënt worden ingeschreven ondanks dat deze 4 weken na de laatste behandeling nog niet is voltooid.)
 - elke eerdere behandeling met ustekinumab (of een biosimilar)
 - elke eerdere behandeling met een niet-biologisch/biologisch geneesmiddel in onderzoek (of later goedgekeurd) voor de CD (inclusief maar niet beperkt tot JAK-remmers, [bijv. upadacitinib] S1P-modulatoren, IL-23-remmers [bijv. risankizumab], anti-integrinen).

- elk onderzoeksgeneesmiddel voor een andere indicatie dan CD tijdens het eigenlijke onderzoek en binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is) voorafgaand aan randomisatie.
- elke eerdere blootstelling aan rituximab binnen 1 jaar voorafgaand aan randomisatie.

6. Positief stoelgangonderzoek op C difficile (toxine A/B - test positief) of andere darmpathogenen <30 dagen voor randomisatie. Herscreening kan worden uitgevoerd na gedocumenteerd succes behandeling, niet eerder dan 1 week na de laatste inname van antimicrobiële therapie.

7. Bewijs van matige/ernstige mucosale dysplasie of colonadenomen in de dikke darm, tenzij correct verwijderd.

8. Fecale transplantatie ≤ 30 dagen voorafgaand aan randomisatie.

9. Verhoogd risico op infectieuze complicaties (bijv. recente pyogene infectie, aangeboren of verworven immunodeficiëntie (bijv. humaan immunodeficiëntievirus (hiv)), eerdere orgaan- of stamceltransplantatie (met uitzondering van een hoornvliestransplantatie > 12 weken voorafgaand aan screening) of hebben ooit stamceltherapie gekregen (bijv. Prochymal) Eerdere behandeling met een product voor somatische celtherapie (bijv. Alofisel) is niet uitgesloten, op voorwaarde dat deze > 8 weken voorafgaand aan randomisatie is toegediend.

10. Levende of verzwakte vaccinatie binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

11. BCG-vaccins ≤ 1 jaar voorafgaand aan randomisatie hebben gekregen.

12. Actieve of latente tuberculose:

- Patiënten met actieve tuberculose zijn uitgesloten.
- Patiënten worden gescreend met Interferon Gamma Release Assay (IGRA) zoals QuantiFERON of T-spot. De patiënt kan ook worden beoordeeld op de aanwezigheid van tuberculose met aanvullende tests die vereist zijn door de lokale richtlijnen. Patiënten met positieve testresultaten worden uitgesloten, tenzij bekend is dat de patiënt een eerdere diagnose van actieve of latente tuberculose heeft gehad en de juiste behandeling heeft ondergaan volgens de lokale praktijk/richtlijnen in de afgelopen 3 jaar en ten minste 6 maanden vóór de eerste toediening van proefmedicatie onder dit protocol (patiënten kunnen één keer opnieuw worden gescreend om aan dit specifieke criterium te voldoen)
- Patiënten met onbepaalde QuantiFERON of ongeldige/borderline T-spot kunnen (eenmalig) opnieuw worden getest met IGRA, en als opnieuw geen uitsluitsel wordt gegeven, moeten ze een Purified Protein Derivative (PPD) huidtest ondergaan.
- Als IGRA niet beschikbaar is of het resultaat onbepaald blijft na herhaald testen, moet een tuberculinehuidtest (TST) worden uitgevoerd: een tuberculinehuidtest positieve reactie ≥10 mm (≥5 mm bij toediening van ≥15 mg/d

prednison of equivalent daarvan) wordt als positief beschouwd. Patiënten met een positieve TST zijn dat wel uitgesloten, tenzij ze de behandeling zoals hierboven hebben voltooid.

13. Aanwezigheid van klinisch significante acute of chronische infecties die niet op een andere manier zijn vermeld, waaronder virale hepatitis, COVID-19 of andere op basis van het oordeel van de onderzoeker. Een patiënt kan opnieuw worden gescreend (maximaal twee keer) als de patiënt is behandeld en is genezen van de acute infectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-02-2024
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not given
Generieke naam:	BI 706321

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2020-004527-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04978493
CCMO	NL82983.100.23