

Een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, platformonderzoek naar p19-remming van de IL-23-route om de werkzaamheid vast te stellen bij de ziekte van Crohn bij kinderen* ;ISA titel: Werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van guselkumab bij pediatrische deelnemers met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 10-01-2023 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504735-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair voor verkennende analyse op platformniveau1. Om te evalueren of behandeling met IL-23-remmers superieur is aan placebo...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53505

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MACARONI-23-Janssen

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

ziekte van Crohn - granulomateuze enteritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Guselkumab, Werkzaamheid, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire parameters voor verkennende analyse op platformniveau

- Percentage deelnemers dat klinische remissie (PCDAI) bereikte in week 52 EN
- Percentage deelnemers dat endoscopische respons (SES-CD) bereikte in week 52

Primaire globale parameters

- Klinische remissie in week 52 (gedefinieerd als PCDAI-score ≤ 10)
- Endoscopische respons ($\geq 50\%$ reductie ten opzichte van de SES-CD-score bij baseline) in week 52

Secundaire uitkomstmaten

Globale parameters

- Klinische respons (afname ten opzichte van baseline/LOR-referentie in de PCDAI-score $\geq 12,5$; totale score ≤ 30) in week 12
- Klinische respons (PCDAI) in week 52
- Klinische remissie (PCDAI) in week 12

- Endoscopische remissie (SES-CD) in week 52
- Klinische remissie zonder corticosteroïden in week 52 (gedefinieerd als PCDAI-score ≤ 10 in week 52 en geen corticosteroïden toegediend gedurende ten minste 90 dagen vóór week 52)
- Aanhoudende klinische remissie in week 12, 24 en 52 (gedefinieerd als PCDAI ≤ 10 op elk van deze tijdstippen)
- Klinische remissie door PRO in:
 - * Week 12
 - * Week 52
 - * Week 12 en week 52
- Serumconcentratie van guselkumab tijdens inductie van week 0 tot en met week 12
- Serum guselkumab-concentratie tijdens onderhoud (minstens Cdal)
- Verandering ten opzichte van baseline in week 12, 24 en 52 in:
 - * Gewicht
 - * Gewichtspercentielen en z-scores
 - * Lengte
 - * Lengtepercentielen en z-scores
 - * Lengte Velociteit
- AE's, inclusief SAE's
- Klinische remissie in week 52 (gedefinieerd als PCDAI-score ≤ 10)
- Endoscopische respons ($\geq 50\%$ reductie ten opzichte van de SES-CD-score bij baseline) in week 52

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De fundamentele pathogenese van CD is vergelijkbaar bij pediatrische en volwassen populaties (Van Limbergen 2008; Vernier-Massouille 2008). Zowel volwassen als pediatrische CD kan elk deel van het darmkanaal aantasten met focale, asymmetrische, transmurale en granulomateuze ontsteking en wordt gekenmerkt door transmurale infiltratie van lymfocyten en macrofagen, granulomen, fissurende ulceratie en submucosale fibrose (Gajendran 2018; Rosen 2015; Torres 2017). Meestal hebben kinderen ileocolonische betrokkenheid, en ongeveer een derde van de kinderen heeft ook betrokkenheid van de bovenste luchtwegen (Conrad 2017). Naast de klinische overeenkomsten tussen volwassen en pediatrische CD (bijv. natuurlijk beloop, respons op bestaande therapieën), is er sterke moleculair genetische ondersteuning voor extrapolatie van resultaten bij volwassenen met CD naar kinderen. CD bij zowel volwassenen als kinderen lijkt het gevolg te zijn van complexe interacties tussen evoluerende veranderingen in het milieu veroorzaakt door maatschappelijke vooruitgang, predisponerende genetische mutaties, darmmicrobiota en immuunafweermechanismen (Kugathasan 2007).

De behandeling van pediatrische CD volgt over het algemeen dezelfde paradigma's die worden gebruikt om volwassen ziekte te behandelen. De huidige zorgstandaard omvat ontstekingsremmende therapeutische benaderingen, die corticosteroïden, immunomodulerende middelen (AZA, 6-MP, MTX) en TNF-antagonist therapieën omvatten. Volgens recente op bewijs en consensus gebaseerde aanbevelingen, de algemene doelen van behandeling zijn vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen met CD: om een klinische respons op korte termijn op te wekken en om ziekteremissie met endoscopische respons te handhaven (Turner 2021). Reacties op de behandeling zijn meestal vergelijkbaar bij volwassen en pediatrische patiënten met CD op basis van beschikbare gegevens (Van Limbergen 2008; Vernier-Massouille 2008).

Daarom is er, net als bij volwassenen, een aanzienlijke on vervulde medische behoefte aan aanvullende veilige en doeltreffende behandelingsopties voor kinderen met de ziekte van Crohn. Het levenslange verloop van de ziekte en het gebrek aan duurzame behandeling benadrukken de behoefte aan aanvullende opties met een gunstig baten-risicoprofiel.

De hypothese voor de verkennende analyse op platformniveau is dat de behandelingsrespons van pediatrische patiënten met matig tot ernstig actieve CD behandeld met een IL-23-remmer groter is dan die van volwassen deelnemers met matig tot ernstig actieve CD placebo (op basis van volwassen eerder placebo-historische controlegegevens). Het geheel van bewijsmateriaal dat de werkzaamheid bepaalt, zal gebaseerd zijn op de interventiecohortspecifieke

analyses met ondersteuning van de verkennende platformanalyses.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504735-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair voor verkennende analyse op platformniveau

1. Om te evalueren of behandeling met IL-23-remmers superieur is aan placebo voor volwassenen bij het bereiken van klinische remissie en endoscopische respons bij pediatrische deelnemers met matig tot ernstig actieve CD in week 52 die geen aanpassing van IP-regime, IP-reddingstherapie of niet-IP-reddingstherapie nodig hebben.

Afkortingen: CD=ziekte van Crohn; IL=interleukine, IP=onderzoeksproduct; PCDAI=Pediatrische activiteit van de ziekte van Crohn pic Score voor de ziekte van Crohn.

Niet-IP-reddingstherapie is CD-medicatie zonder onderzoeksinterventie (guselkumab of mirikizumab) zoals gespecificeerd in de toepasselijke ISA.

Primair globaal:

2. Om de klinische en endoscopische werkzaamheid van guselkumab te evalueren bij pediatrische deelnemers met CD aan het einde van de onderhoudstherapie bij deelnemers die in week 12 een klinische respons op guselkumab vertoonden

Secundair

- Om de klinische werkzaamheid van guselkumab bij pediatrische deelnemers met CD te evalueren
- Om de werkzaamheid van behandeling met guselkumab te evalueren bij klinische remissie volgens PROb in week 12 en/of week 52

Opmerking: Afhankelijk van de leeftijd van de deelnemer kan dit PRO of ObsRO zijn

- Om de PK en immunogeniciteit van guselkumab te evalueren bij pediatrische deelnemers met CD
- Om de impact van guselkumab-therapie op de groei te beoordelen
- Om de veiligheid van guselkumab te evalueren bij pediatrische deelnemers met CD
- Om de werkzaamheid van behandeling met guselkumab te evalueren bij deelnemers die in week 12 toegewezen zijn aan onderhoudstherapie elke 4 weken en geen niet-onderzoeksproduct (IP)c-reddingstherapie krijgen
- Om de klinische werkzaamheid van guselkumab bij pediatrische deelnemers met CD verder te evalueren
- Om de werkzaamheid van behandeling met guselkumab te evalueren bij het induceren van endoscopische remissie in week 52
- Om het fistelresponspercentage van guselkumab-therapie te beoordelen
- Om de impact van guselkumab-therapie op CD-gerelateerde kwaliteit van leven

te beoordelen

- Om serum- en fecale biomarkers te onderzoeken bij pediatrische deelnemers met matig tot ernstig actieve CD
- Om de werkzaamheid van behandeling met guselkumab bij het induceren van histologische remissie in week 52 te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, 2-armig, fase 3-interventieplatformprogramma in meerdere centra om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van 2 verschillende IL-23-remmers bij pediatrische CD te onderzoeken. Het platformprogramma zal een 'treat-through'-ontwerp gebruiken en zal de inductie- en onderhoudswerkzaamheid van 2 verschillende IL-23-remmers guselkumab [JRD] of mirikizumab [Lilly] beoordelen), waarbij deelnemers worden gevolgd vanaf randomisatie tot en met het veiligheidsvervolgbezoek voor deelnemers die niet naar de LTE gaan (inclusief vroege beëindigers), of week 52 voor patiënten die naar de LTE gaan.

De 2 ISA's hebben afzonderlijke vereisten voor de steekproefomvang (variërend van ongeveer 90 tot 120 deelnemers) om aanvullende beschrijvende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens te verstrekken voor de specifieke interventie, die worden beschreven in de toepasselijke ISA.

De verkennende analyse op platformniveau is gebaseerd op N=50 gerandomiseerde deelnemers per interventiespecifiek platformcohort. De platformanalyseset zal dus een adequate steekproef hebben met ten minste 100 gerandomiseerde deelnemers (d.w.z. ten minste 50 per interventiespecifiek platformcohort) om te controleren op een acceptabel laag percentage fout-positieven en fout-negatieven voor de coprimaire eindpunten op platformniveau.

De onderzoekspopulatie omvat pediatrische deelnemers (2 tot <18 jaar oud) met matig tot ernstig actieve CD (gedefinieerd door een baseline PCDAI-score >30) die onvoldoende reageren op, LOR op, of intolerant zijn voor niet-biologische therapie voor CD (biologisch-naïef, Bio-NF), en/of degenen bij wie biologische en/of geavanceerde therapie voor CD niet heeft gefaald (bijv. biologisch/JAK-remmer mislukt, Bio-IR).

Screening moet voorafgaand aan randomisatie worden uitgevoerd om onevenwichtigheden tussen de interventiespecifieke platformcohorten in de geregistreerde deelnemerspopulaties als gevolg van verschillen in screeningfouten te minimaliseren (als randomisatie naar het interventiespecifieke platformcohort plaatsvond voorafgaand aan de screening). Als er slechts 1 interventiecohort openstaat, worden deelnemers toegewezen aan dat interventiecohort. Daarnaast zal stratificatie worden gebruikt voor de randomisatie van de toewijzing van interventiecohorten om vergelijkbare populaties over interventiespecifieke platformcohorten te behouden. Stratificatiefactor(en) omvatten eerder gebruik van biologisch/JAK en leeftijd

(2 tot <6, 6 tot <12, 12 tot <18 jaar).

De onderzoeksperiodes zijn als volgt:

- De screeningsperiode duurt maximaal 6 weken.
- Een introductieperiode van 12 weken.
- Een onderhoudsperiode van week 12 tot week 52.
- Een veiligheidsvervolgperiode zoals gespecificeerd in de toepasselijke ISA.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studieinterventie zal worden toegediend in week 0, 4 en 8 tijdens de 12 weken durende open-label inductie fase. Het inductiedosisregime is als volgt: - Deelnemers ≥ 10 tot < 25 kg: gerandomiseerd naar ofwel guselkumab SC 200 mg of guselkumab IV 100 mg, 4 keer - Deelnemers ≥ 25 tot < 40 kg: gerandomiseerd naar ofwel guselkumab SC 300 mg of guselkumab IV 150 mg, 4 keer - Deelnemers ≥ 40 kg: gerandomiseerd naar ofwel guselkumab SC 400 mg of guselkumab IV 200 mg, 4 keer Aan het einde van de inductiefase worden alle responders van week 12 (gebaseerd op PCDAI) gerandomiseerd in een 1:1 verhouding, gestratificeerd naar lichaamsgewicht (< 40 kg, ≥ 40 kg), naar de dubbelblinde onderhoudsfase met guselkumab SC q4w- en q8w-regimes. Het doseringsregime in de dubbelblinde onderhoudsfase is als volgt volgt: - Deelnemers ≥ 10 tot < 25 kg: gerandomiseerd naar ofwel guselkumab SC 100 mg q4w of guselkumab SC 45 mg q8w, 9 keer -Deelnemers ≥ 25 tot < 40 kg: gerandomiseerd naar ofwel guselkumab SC 145 mg q4w of guselkumab SC 75 mg q8w, 9 keer -Deelnemers ≥ 40 kg: gerandomiseerd naar ofwel guselkumab SC 200 mg q4w of guselkumab SC 100 mg q8w, 9 keer Guselkumab zal worden toegediend als een IV-infusie (inductiefase) en een SC-injectie (inductie- en onderhoudsfasen). Zie hiervoor de tabel op pagina 47 van het ISA Janssen protocol.

Inschatting van belasting en risico

Het klinische voordeel van guselkumab, een IL-23-antagonist, is aangetoond in een beperkte dataset bij volwassenen met matig tot ernstig actieve CD, en wordt verder geëvalueerd in een lopend fase 3-onderzoek. Ustekinumab (een antagonist van IL-12 en IL-23) is goedgekeurd voor de behandeling van CD bij volwassenen. Ustekinumab is ook onderzocht in een fase 1 pediatrisch CD-onderzoek, CNTO1275CRD1001 (UniStar), en in een lopend pediatrisch fase 3-onderzoek naar CD (CNTO1275CRD3004; UNITI, Jr). Bij CNTO1275CRD1001, serumconcentraties van ustekinumab waargenomen in de algehele pediatrische CD populatie waren in het algemeen vergelijkbaar met die bij de referentie volwassen CD-populatie (met lagere serumconcentraties bij deelnemers met een lichaamsgewicht < 40 kg). Ook in week 8, resulteerde de inductiebehandeling met ustekinumab in significante verbeteringen in de geëvalueerde werkzaamheidseindpunten, waaronder een PCDAI-gebaseerde klinische respons en klinische remissie (Rosh 2021).

Terwijl de CNTO1275CRD1001 resultaten met een verbinding met een vergelijkbaar werkingsmechanisme zijn suggereren dat guselkumab effectief zou moeten zijn bij

pediatrische CD, het klinische voordeel van guselkumab moet nog blijken bij pediatrische deelnemers aangezien het klinische ontwikkelingsprogramma aan de gang is. Hoewel het mogelijk is dat deelnemers aan dit onderzoek niet profiteren van de onderzoeksinterventie, suggereren de resultaten van de GALAXI 1 IA het klinische voordeel van guselkumab. De opdrachtgever verwacht dat pediatrische deelnemers met CD baat kunnen hebben bij een behandeling met guselkumab. Deelnemers kunnen ook enig voordeel hebben van de deelname aan een klinisch onderzoek, ongeacht of ze onderzoeksinterventie krijgen, dankzij regelmatige bezoeken en beoordelingen die hun algehele gezondheid bewaken. Ten slotte zullen de resultaten van dit klinische onderzoek, hoewel ze niet direct ten goede komen aan de deelnemer, informatie geven over de algehele veiligheid en werkzaamheid van guselkumab bij de behandeling van matig tot ernstig actieve CD bij pediatrische deelnemers van 2 tot <18 jaar, wat andere pediatrische patiënten met CD ten goede zou komen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 2 tot en met <18 jaar (op het moment van toestemming voor screening).
2. Medisch stabiel op basis van lichamelijk onderzoek, medische geschiedenis en vitale functies uitgevoerd bij de screening. Medisch stabiel op basis van klinische laboratoriumtests uitgevoerd bij screening.
3. Een diagnose van CD of CD met fistelvorming hebben, met actieve colitis, ileitis of ileocolitis, op enig moment in het verleden bevestigd door klinische, endoscopische en histologische criteria. Diagnose op basis van eerdere chirurgische resectie en histologie is ook aanvaardbaar. Radiografische bevindingen kunnen ondersteunend bewijs bieden.
4. Een matig tot ernstig actieve CD hebben (gedefinieerd door een screening PCDAI-score >30).
- 5 Endoscopie ondergaan met bewijs van actieve CD gedefinieerd als SES-CD-score ≥ 6 (of ≥ 4 voor deelnemers met geïsoleerde ileumaandoening) binnen 4 weken na ontvangst van de onderzoeksinterventie in week 0.
6. Lichaamsgewicht ≥ 10 kg op het moment van toestemming voor screening.

Voor verdere inclusiecriteria zie het Master protocol, sectie 5.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft complicaties van de ziekte van Crohn, zoals symptomatische vernauwingen of stenose, syndroom van de korte darm of enige andere manifestatie waarvan kan worden verwacht dat een operatie nodig is, die het gebruik van de PCDAI om de respons op therapie te beoordelen, zou kunnen verhinderen of mogelijk het vermogen om het effect te beoordelen zou kunnen verstoren van de behandeling. Merk op dat chirurgische ingrepen in verband met fistelbehandeling niet noodzakelijkerwijs exclusief zijn; bespreken met medische monitor.

2. Heeft momenteel of wordt vermoed een abces te hebben. Recente cutane en perianale abcessen zijn niet exclusief indien gedraineerd en adequaat behandeld ten minste 3 weken voorafgaand aan week 0, of 8 weken voorafgaand aan week 0 voor intra-abdominale abcessen, op voorwaarde dat er naar verwachting geen verdere operatie nodig is.
3. Heeft binnen 26 weken enige vorm van darmresectie ondergaan of enige andere intra-abdominale operatie binnen 12 weken na baseline.
4. Aanwezigheid van een stoma, ileo-anaalreservoir of stoma.
5. Heeft hooggradige dysplasie, voorgeschiedenis van of huidig bewijs van polypoïde of niet-polypoïde dysplasie, of een adenoom dat niet is verwijderd.

Voor verdere exclusiecriteria zie het Master protocol, sectie 5.2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2023
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Guselkumab
Generieke naam:	Tremfya
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2023-504735-41-00
EudraCT	EUCTR2021-006282-37-NL
CCMO	NL83187.056.22