

# Een multicenter-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar het humane Anti-TNF monoklonale antilichaam Adalimumab endoscopie-onderzoek om de effecten op mucosale genezing te evalueren bij patiënten met de Ziekte van Crohn waarbij de dikke darm betrokken is.

Gepubliceerd: 13-07-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

De werkzaamheid aantonen van adalimumab op de mucosale genezing bij personen met matige tot ernstige ileocolische ziekte van Crohn en de veiligheid schetsen van adalimumab als dit wordt toegedient aan proefpersonen met de ziekte van Crohn.

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                    |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart           |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselontstekingsaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON29817

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Effect van Adalimumab op herstel van slijmvlies bij de ziekte van Crohn

### Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

**Synoniemen aandoening**

Chronische Darmontsteking, Ziekte van Crohn

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Abbott

**Overige ondersteuning:** Abbott, industrie

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Adalimumab, Dikke darm, Slijmvlies, Ziekte van Crohn

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

De primaire onderzoeksvariabelen is de aan- of afwezigheid van mucosale ulcera bij endoscopisch onderzoek. De belangrijkste uitkomstanalyse is een vergelijking van het aantal proefpersonen zonder mucosale ulcera bij endoscopisch onderzoek in adalimumab- en placebogroepen in week 12.

**Secundaire uitkomstmaten**

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn

- de scores voor de "Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity" (CDEIS)
- de "Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) en het aantal ulcera
- de Crohn's Disease Activity Index-score (CDAI)
- het aantal proefpersonen dat is gestopt met steroïden
- (IBDQ)
- (WPAI)
- SF-36
- ongeplande poliklinische en ziekenhuisbezoeken

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de bestaande behandelingsmogelijkheden voor de ziekte van Crohn zijn er veel patiënten die nog steeds symptomen van de ziekte van Crohn ondervinden. Anti-tumor necrosis factor therapie heeft zijn kracht bewezen in de behandeling van de ziekte van Crohn. Een groot aantal patiënten wordt geleidelijk intolerant, allergisch of ongevoelig voor deze therapie door de vorming van antistoffen. Adalimumab is vrijwel volledig humaan en kent deze bijwerking naar verwachting niet. Tevens kan Adalimumab thuis worden gegeven in tegenstelling tot de nu toegepaste anti-TNF therapie. Door middel van deze studie wordt onderzocht wat de werkzaamheid van adalimumab onderhoudsbehandeling is op de mucosale genezing bij proefpersonen met matige tot ernstige ileocolische ziekte van Crohn in vergelijking tot een placebo. De resultaten zijn belangrijk om de werkzaamheid van Adalimumab te kunnen vergelijken met de bestaande anti-TNF therapie, waarbij de verwachting is dat Adalimumab even krachtig werkt zonder dat er intolerantie, allergie of ongewoelheid optreedt.

### Doel van het onderzoek

De werkzaamheid aantonen van adalimumab op de mucosale genezing bij personen met matige tot ernstige ileocolische ziekte van Crohn en de veiligheid schetsen van adalimumab als dit wordt toegedient aan proefpersonen met de ziekte van Crohn.

### Onderzoeksopzet

Dit een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multi-center onderzoek.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel wordt via subcutane injectie toegediend. Alle proefpersonen worden bij aanvang geregistreerd (week 0) om een open-label oplaaddosis van 160 mg adalimumab en een dosis van 80 mg adalimumab in week 2 te ontvangen. In week 4 worden alle proefpersonen gerandomiseerd om injecties met adalimumab 40 mg om de week of placebo om de week te ontvangen. Op pagina 17 van het studie protocol staat een schematisch overzicht voor het toedienen van de studie medicatie.

## **Inschatting van belasting en risico**

De proefpersonen zal voor een periode van maximaal 52 weken aan de studie deelnemen. Tijdens de periode zal de proefpersoon dertien keer naar het ziekenhuis komen in het kader van de studie. Als de onderzoeker het noodzakelijk acht kunnen er extra bezoeken worden gepland. Zeventig dagen na de laatste visite zal er nog telefonisch contact opgenomen worden met de proefpersoon.

Tijdens de screeningvisite zal de proefpersoon een volledig lichamelijk onderzoek ondergaan. Er zal op alle visites bloed worden afgenomen. Het afnemen van bloed kan leiden tot flauwvallen, ontstekingen van de ader, pijn, blauwe plekken en infectie. Ook kan er een bloeding optreden van de plaats waar is geprikt.

De proefpersoon zal gevraagd worden om een doseringsformulier en een formulier voor ongewenste gebeurtenissen bij te houden. Ook zal de proefpersoon vijf keer gevraagd worden om 3 vragenlijsten in te vullen.

De proefpersoon zal maximaal vier maal een endoscopie ondergaan. Tijdens deze endoscopie zal een biopt worden afgenomen. De voorbereiding op de endoscopie zal een beperking betekenen van het soort voedsel dat de proefpersonen 1-2 dagen vóór de test eet. Tot de voorbereiding op de endoscopie kan ook het gebruik van laxerende middelen behoren, met als gevolg een minder stevige ontlasting. Mogelijke risico\*s tijdens de endoscopie zijn: het ontstaan van een gaatje in de darmwand, dat mogelijk chirurgisch moet worden hersteld, en bloedingen die het toedienen van donorbloed noodzakelijk maken. De kalmerende medicatie die meestal tijdens een endoscopie wordt gegeven om de proefpersoon te helpen ontspannen, kan leiden tot allergische reacties als misselijkheid, huiduitslag, duizeligheid bij een verlaging in bloeddruk, een zodanige vertraging van de ademhaling dat er in sommige gevallen een beademingsmachine wordt gebruikt, en overlijden ten gevolge van hartproblemen door de verdoving. Deze risico\*s zijn gering, minder dan 1 op de 100 patiënten.

Tijdens de röntgenfoto\*s van de borst wordt de proefpersoon blootgesteld aan een kleine hoeveelheid straling. Deze hoeveelheid straling wordt niet als een significant risico beschouwd.

De proefpersoon kan bijwerkingen ondervinden wanneer de studie medicatie wordt gebruikt. De meest voorkomende bijwerkingen van Adalimumab en de placebo-injecties waren reacties bij de injectieplek. Patiënten hadden last van roodheid, jeuk, kneuzing, pijn en/of zwelling bij de injectieplek. De meeste injectieplek-reacties werden omschreven als mild, en de meerderheid hiervan verdween zonder dat er met het medicijn gestopt hoefde te worden. Bij de reumatoïde artritis-onderzoeken waarbij patiënten met adalimumab werden vergeleken met patiënten met placebo (injectie met niet-actieve stof) waren de volgende bijwerkingen frequenter bij de adalimumab-groep, met een percentage van \* 5%: bovenste luchtweginfectie, hoofdpijn, huiduitslag, sinusitis, accidenteel letsel, misselijkheid, buikpijn, rugpijn, plasbuisontsteking, hoge bloeddruk en griepsyndroom.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een betrouwbare anticonceptie methode

te gebruiken zoals omschreven in het protocol.

Het gebruik van bepaalde medicatie is niet toegestaan wanneer de proefpersoon aan de studie deelneemt. Deze medicatie staat omschreven in het protocol.

## Contactpersonen

### Publiek

Abbott

Knollstr. 50  
67061 Ludwigshafen  
Germany

### Wetenschappelijk

Abbott

Knollstr. 50  
67061 Ludwigshafen  
Germany

## 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. Diagnose van de ziekte van Crohn meer dan 4 maanden geleden.
2. Een diagnose van ileocolische ziekte van Crohn bevestigd door endoscopisch of

radiologisch onderzoek binnen drie jaar.

3. Bij proefpersonen die operaties hebben ondergaan in het ileocolisch gebied van de darmen na geregistreerde diagnose van ileocolische ziekte moet postoperatieve terugkeer van de ziekte zijn geregistreerd.

4. Endoscopische documentatie van ulcera bij de screening die overeenkomen met een score van 2 of 3 volgens de subscore van de SES-CD voor het zwerende oppervlak.

5. Een score van  $\leq 220$  en  $\geq 450$  op de activiteitsindex van de ziekte van Crohn (Crohn's Disease Activity Index=CDAI).

6. Mannen en vrouwen  $\leq 18$  en  $\geq 75$  jaar oud bij het aanvangsbezoek.

7. Proefpersonen moeten in staat zijn het onderzoeksgeneesmiddel bij zichzelf te injecteren of er moet een aangewezen persoon of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zijn die het onderzoeksgeneesmiddel kan injecteren.

8. Proefpersonen moeten instemmen met het ondergaan van 4 endoscopische onderzoeken.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Kanker of lymfoproliferatieve ziekte behalve een succesvol en volledig behandelde cutane plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom of een baarmoederhalscarcinoom in de anamnese.

2. Listeria, HIV, Hepatitis B, een immunodeficiëntiesyndroom, centraal zenuwstelsel (CNS) demyeliniserende aandoening of onbehandelde tbc in de anamnese.

3. Een proefpersoon met een recente diagnose van colitis ulcerosa of onbepaalde colitis zoals vastgesteld door de onderzoeker en Abbott Medical Monitor.

4. Een proefpersoon die in de afgelopen 6 maanden een chirurgische darmresectie heeft ondergaan of deze heeft gepland tijdens deelname aan het onderzoek.

5. Een proefpersoon met een ostomie of ileoanale pouch. (Proefpersonen met een eerdere ileorectale anastomose zijn niet uitgesloten van deelname).

6. Een proefpersoon die eerder infliximab of een anti-TNF-middel heeft gebruikt en hier niet klinisch op heeft gereageerd.

7. Eerdere behandeling met adalimumab of eerdere deelname aan een klinisch onderzoek met adalimumab.

8. Proefpersonen die  $>40$  mg/dag (of gelijkwaardig) prednison gebruiken.

9. Proefpersonen die  $>9$  mg/dag budesonide gebruiken.

10. Proefpersonen met eerdere blootstelling aan Tysabri® (natalizumab)

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

Fase onderzoek: 3

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

## Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-07-2006               |
| Aantal proefpersonen:   | 7                        |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Humira                                           |
| Generieke naam: | ADALIMUMABUM                                     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-07-2006         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-10-2006         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-12-2007         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 17-06-2008         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-08-2008         |
| 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  | EUCTR2005-005291-32-NL |
| CCMO     | NL12174.018.06         |