

Een multi-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie van het Humaan Anti TNF monoklonaal antilichaam adalimumab voor het opwekken van een klinische remissie in patiënten met matige tot ernstige actieve Colitis Ulcerosa.

Gepubliceerd: 26-03-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

De effectiviteit en veiligheid bepalen van adalimumab voor de inductie van klinische remissie bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30549

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NVT

Aandoening

- Maagdarmselselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Ontsteking van het rectum en/of dikke darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Abbott

Overige ondersteuning: Abbott

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-TNF, Colitis Ulcerosa, Klinische remissie, Mayo score

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van doeltreffendheid van deze studie is de hoeveelheid patiënten met remissie in Week 8.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doeltreffendheidsvariabelen worden bepaald in week 8 en bevatten (in de volgorde waarin de statistische testen uitgevoerd zullen worden):

1. Aantal patiënten met respons per Mayo Score (gedefinieerd als een verlaging in Mayo score $\geq 30\%$ van de Baseline en ≥ 3 punten PLUS een verlaging in de rectale bloeding subscore [RBS] ≥ 1 of een absolute RBS van 0 of 1).
2. Aantal patiënten met mucosale genezing (gedefinieerd als een endoscopische subscore van 0 of 1).
3. Aantal patiënten met Rectale Bloeding subscore, indicatief voor een milde ziekte (≤ 1).
4. Aantal patiënten met Algemene Beoordeling van de Arts subscore, indicatief voor een milde ziekte (≤ 1).
5. Aantal patiënten met Stoelgang Frequentie subscore, indicatief voor een milde ziekte (≤ 1).

6. Aantal IBDQ responders (gedefinieerd als patiënten met ten minste 16 punten verhoging van Baseline op totale IBDQ score).

Niet gerangschikte secundaire doeltreffendheidsvariabelen:

- Aantal patiënten met respons in Partiële Mayo Score in week 2, 4, en 6.
- Aantal patiënten met Rectale Bloeding subscore, indicatief voor een milde ziekte (≤ 1) in Week 2, 4, en 6.
- Aantal patiënten met een Algemene Beoordeling van de Arts subscore, indicatief voor een milde ziekte (≤ 1) in Week 2, 4, en 6.
- Aantal patiënten met Stoelgang Frequentie subscore, indicatief voor een milde ziekte (≤ 1) in Weken 2, 4, en 6.
- Verandering ten opzichte van de Baseline in totale IBDQ score in week 8.
- Verandering ten opzichte van de Baseline in Short Form-36 Questionnaire (SF-36) in Week 8.
- Verandering ten opzichte van de Baseline in Partiële Mayo Score in week 2, 4, 6, en 8.
- Verandering ten opzichte van de Baseline in Mayo Score in week 8.
- Tijd tot klinische respons per Partiële Mayo Score (tot week 8).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van een medische behandeling bij Colitis Ulcerosa is het induceren en behouden van klinische remmissie. Conventionele farmaceutische behandelingen stoppen het ontstekingsproces niet geheel en hebben significante bijwerkingen. Colitis Ulcerosa wordt veroorzaakt door een ongereguleerde en verhoogde lokale

immuunreactie op omgevingsfactoren. TNF alfa is een natuurlijk voorkomend pro-inflammatoire cytokine dat van belang is bij de verergering van de ontsteking van mucosa bij Colitis Ulcerosa. TNF alfa wordt in verhoogde concentratie gevonden in het bloed, weefsel en ontlasting van patiënten met Colitis Ulcerosa.

Adalimumab is een humaan recombinant immunoglobuline monoklonaal antilichaam, met alleen humane peptide sequenties. Adalimumab bindt met hoge affiniteit aan de vrije en membraangebonden vormen van TNF alfa en voorkomt de binding van TNF alfa aan zijn receptoren. Hierdoor wordt de ontstekingsreactie geremd.

Doel van het onderzoek

De effectiviteit en veiligheid bepalen van adalimumab voor de inductie van klinische remissie bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie ontworpen om de doeltreffendheid en veiligheid van het menselijke anti-TNF Monoklonale Antilichaam adalimumab bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (CU) te evalueren.

Het onderzoeksgeneesmiddel zal met een subcutane injectie toegediend worden. Patiënten zullen een geblindeerde therapie krijgen van Baseline tot week 12. Patiënten zullen een open-label therapie krijgen van week 12 tot het einde van de studie. Patiënten zullen vier injecties van adalimumab 40mg (160mg) krijgen of vier injecties van placebo bij Baseline (week 0) gevolgd door twee injecties van adalimumab 40 mg (80mg) of twee injecties van placebo in week 2 en één injectie van adalimumab 40 mg of placebo in week 4 en 6. In week 8 zullen patiënten die gerandomiseerd zijn voor placebo vier injecties krijgen met adalimumab 40 mg (160 mg) gevolgd door twee injecties van adalimumab 40 mg (80mg) in week 10. Patiënten die gerandomiseerd zijn voor adalimumab zullen drie injecties van placebo krijgen en één injectie van adalimumab 40 mg in week 8 en één injectie van placebo en één injectie van adalimumab 40 mg in week 10. Alle patiënten zullen injecties blijven krijgen met open-label adalimumab 40 mg om de andere week, te beginnen in week 12 tot week 52 / Vroegtijdige Beëindiging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vena punctie in verband met het bekijken van de bloedwaarden, subcutane injecties (toedienen medicatie), een biopsie en 3 maal een endoscopie.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en het risico voor de patiënt zijn gering.

Venapunctie, biopsie en endoscopie worden verricht door gekwalificeerde personen, subcutane injecties worden gedurende de eerste 12 weken in het ziekenhuis toegediend door gekwalificeerd personeel: gedurende eerste 3 visites wordt de patient of de persoon die de subcutane injecties thuis gaat toedienen getraind in het toedienen en gedurende de overige 6 visites wordt dit onder supervisie van medisch personeel door de patient zelf of door de persoon die thuis de injecties toe gaat dienen gedaan.

Bij de behandeling met TNF antagonisten is een verhoogd risico gevonden voor het voordoen van sterfgevallen, ernstige infecties, tuberculose, sepsis, maligniteit, ziekten waarbij de merschede van de zenuwen wordt aangetast, ernstige allergische reacties.

Er is een ruime mate van uitsluiting op bovenstaande risico's door de in- en exclusiecriteria, waardoor de risico's worden beperkt, bovendien zijn patienten met een colitis ulcerosa , standaard dermate ziek dat een verhoogd risico kan worden geaccepteerd. Patienten worden goed gecontroleerd middels visites en onderzoeken.

Standaard diagnostiek is gelijk, standaardbehandeling met corticosteroiden wordt voortgezet en bij goede response afgebouwd, overige standaardmedicatie blijft gehandhaafd.

Contactpersonen

Publiek

Abbott

Siriusdreef 51
2132 WT Hoofddorp
NL

Wetenschappelijk

Abbott

Siriusdreef 51
2132 WT Hoofddorp
NL

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)

- *Diagnose Colitis Ulcerosa van meer dan 90 dagen voor dag 0
- *Diagnose van cloitis ulcerosa bevestigd door colonoscopy (< 6 mnd oud) met biopsie of door colonoscopy met biopsie (> 6 mnd oud) gevolgd door flexibele sigmoidoscopy ter bevestiging bij screening
- *Actieve Colitis Ulcerosa met Mayo Score van 6 - 12 punten en een endoscopische subscore van 2-3 punten, ongeacht co-medicatie met orale corticosteroiden en/of immunosuppressieven
- *Patient moet in staat zijn zelf sub-cutane injecties toe te dienen of een betrouwbaar persoon hebben die in staat is dit te doen.
- *Getekend informed consent moet aanwezig zijn en patient moet aan de eisen van de studie kunnen voldoen
- *Vrouwen die vruchtbare zijn moeten gebruik maken van een betrouwbare vorm van anti-conceptie
- *Negatieve zwangerschapstest in serum
- *Goede gezondheid volgens de onderzoeker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van subtotale colectomie met ileorectostomie of colectomie met ileoanale uitstulping, Koch pouch, of ileostomie voor ulceratieve colitis of indien een darmoperatie gepland is.
2. Infliximab of een andere anti-TNF stof gebruikt in het verleden.
3. Eerder behandeld met adalimumab of geparticipeerd in een eerdere klinische studie met adalimumab.
4. Behandeld met cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, of methotrexate binnen

60 dagen voor de Baseline.

5. Behandeld met intraveneuze corticosteroiden binnen de 14 dagen voor de Screening en tijdens de Screening Periode.

6. Behandeld met een therapeutisch klysma of zetpil, andere dan nodig voor een endoscopie, binnen 14 dagen voor de Screening Visit en tijdens de Screening Periode.

7. Huidige diagnose van fulminante colitis en/of toxisch megacolon.

8. Patiënten met een ziekte beperkt tot het rectum (ulceratieve proctitis).

9. Huidige diagnose van ongedefinieerde colitis.

10. Huidige diagnose en/of geschiedenis van Ziekte van Crohn.

11. Huidige toediening van totale kunstmatige voeding

12. Stopzetting gebruik van azathioprine, of 6-MP binnen 28 dagen van Baseline.

13. Stopzetting gebruik van corticosteroiden binnen 14 dagen van Baseline.

14. Patiënten die minder dan 90 dagen voor de Baseline aminosalicylaten gebruikten of geen stabiele dosis hebben ten minste 28 dagen voor de Baseline of een stopzetting binnen de 28 dagen voor de Baseline.

15. Patiënten met positieve Clostridium difficile (C. difficile) bepaling in de ontlasting.

16. Persisterende chronische of actieve niet-CU gerelateerde infecties die een behandeling met intraveneuze (iv) antibiotica vereisen, iv antiviralen, of iv antimycotica binnen 14 dagen voor de Baseline.

17. Voorgeschiedenis van maligniteit met uitzondering van een succesvolle behandeling van non-metastatische cutaneuze plaveiselcel of basaalcelcarcinoom en/of gelocaliseerde carcinoom in situ van de cervix. Als de Screening colonoscopie/flexibele sigmoidoscopie dysplasie of een maligniteit aan het licht brengt, dan mag de patient niet geïnccludeerd worden in de studie.

18. Voorgeschiedenis van listeria, histoplasmosis, chronische of actieve Hepatitis B, humaan immunodeficientie virus (HIV), immunodeficientie syndroom, centrale zenuwstelsel (CNS) demyelinatie ziekte, of onbehandelde tuberculose (TB).

19. Een vrouwelijke patient die zwanger is of borstvoeding geeft of die overweegt zwanger te worden tijdens de studie. Er zou ten minste een periode van 150 dagen tussen de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie moeten zitten en ofwel conceptie ofwel het begin van borstvoeding bij vruchtbare vrouwen.

20. Slechte controle van de medische conditie, zoals ongecontroleerde diabetes met gedocumenteerde geschiedenis van terugkomende infecties, instabiele ischemische hartziekte, congestief hartfalen, recent cerebrovasculair accident en elke andere conditie, die volgens de mening van de onderzoeker voor de patient een risico is bij deelname in het protocol.

21. Behandeld met eender welke onderzoeksstof binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voor de Baseline (welke langer is)

22. Voorgeschiedenis van klinisch significant drugs misbruik of alcoholisme tijdens het afgelopen jaar.

23. Bekend met overgevoeligheid voor de excipiëns van adalimumab zoals aangegeven op het label.

24. Behandeld met Tysabri® (natalizumab).

25. Inname van zowel budesonide en prednisone (of gelijkaardig).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2007
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2007
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2010
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	EUCTR2006-002781-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00385736
CCMO	NL15615.060.07