

Een multicenter, open-label, dosisbepalende studie met herhaalde doses om de veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit, farmacokinetiek en werkzaamheid te evalueren van een anti-IL-1β monoklonaal antilichaam (ACZ885) dat subcutaan wordt toegediend bij kinderen met actieve systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA)

Gepubliceerd: 29-12-2006 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

• Evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van een subcutane (s.c.) toediening van ACZ885 bij kinderen met SJIA. • Beoordelen van het initiële werkzaamheidsprofiel (% patiënten die op de behandeling reageren en duur tot...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30805

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Protocol CACZ885A2203 SJIA bij kinderen

Aandoening

- Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)

Synoniemen aandoening

Gewrichtsontsteking bij kinderen, Systemische Juveniele Idiopathische Artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf: Novartis Pharma AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Actieve Systemische Juveniele Idiopathische Artritis (SJIA), Anti-IL-1&beta, Kinderen, Monoklonaal Antilichaam (ACZ885)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: Beoordeling respons vóór de dosis op dag 1, bij elk volgend

bezoek tot een duidelijk recidief, en bij voltooiing van de studie.

Responsvariabelen: visuele analoge schaal (VAS), functioneel vermogen:

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), aantal gewrichten met

actieve artritis (ACR), aantal gewrichten met bewegingsbeperking, CRP, koorts,

beoordeling door ouder van pijnschaal van de patiënt en dagelijks dagboek van

patiënt

Veiligheid en verdraagbaarheid: Alle patiënten die minimaal één dosis hebben

gekregen zullen geëvalueerd worden per behandelingsgroep (doseringsniveau) voor

vitale functies, ECG, hematologie, bloedchemie, urine, (serious) adverse

events, verdraagbaarheid (pijn, roodheid, zwelling, induratie, bloeding en

jeuk), infectie, gelijktijdige medicatie/significante niet-medicamenteuze

behandelingen

PK en PD data-analyse van alle patiënten die de studie hebben voltooid.

Optioneel: Pharmacogenomische data-analyse: mRNA analyse (enkel bij patiënten die apart toestemming hebben gegeven).

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IL-1 β wordt door het lichaam aangemaakt en speelt een rol bij aan vele verschillende soorten ontstekingsziektes. De veronderstelling is dat de symptomen SJIA te wijten zijn aan IL-1 β en dat ACZ885 de werking van IL-1 β kan remmen.

Doel van het onderzoek

- Evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van een subcutane (s.c.) toediening van ACZ885 bij kinderen met SJIA.
- Beoordelen van het initiële werkzaamheidsprofiel (% patiënten die op de behandeling reageren en duur tot recidief) volgens American College of Rheumatology (ACR) Pediatric 30 en het vermogen van ACZ885 om de symptomen van SJIA onder controle te brengen.
- Beoordelen van farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) om dosis en doseringsschema te bepalen voor Fase III

Onderzoeksopzet

Fase-2, multicenter, open-label, dosisbepalende studie met herhaalde doses ACZ885.

Behandelingsperiode: Fase I behandeling van de patiënt op mg/kg basis, Fase II behandeling met vaste dosis (doses) n.a.v. de analyse in Fase I.

Drie cohorten. 2 tot 5 centra in Europa.

Duur van de behandeling: Enkelvoudige s.c. toedieningen met herhaling tussen dag 3 en dag 9 indien geen meetbare verbetering. Indien meetbare verbetering bij elk recidief opnieuw een dosis tot het Fase III protocol van kracht wordt (~ mei 2007).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Run-in-periode: maximaal 72 uur voor patiënten die de behandeling met anakinra stopzetten
Behandelingsperiode: subcutane injectie met een anti-IL-1 β monoklonaal antilichaam (ACZ885) Fase I Behandeling van de patiënt op mg/kg basis. Verhogingsfase met een herhaalde enkelvoudige dosis in 3 groepen. Groep I (n=6): aanvangsdosis 0,5 mg ACZ885 per kg s.c., eerste patiënt moet $\geq$ 12 jaar oud zijn. Groep II (n=10): aanvangsdosis 1,5 mg ACZ885 per kg s.c., Groep III (n=10): aanvangsdosis 4,5 mg ACZ885 per kg s.c. Bij elke groep kan er opnieuw een dosering plaatsvinden als er geen meetbare verbetering wordt waargenomen tot maximaal 1 mg/kg, 3 mg/kg en 9 mg/kg in respectievelijk Groep I, II en III. Observatieperiode: bezoek na elke dosering: dag 2, 3, 8, 15 en daarna om de twee weken tot aan een duidelijk recidief. Indien er geen meetbare verbetering is voor koorts en CRP zal een tweede injectie met dezelfde dosis tussen dag 3 en 9 worden toegediend. Indien er een meetbare verbetering is volgt bij elk recidief een nieuwe dosis tot aan Fase II van het protocol. Overschakeling naar volgend dosisniveau: na evaluatie van dag 8 (week2) bij 4 (Groep I) of 6 (Groep II) patiënten. Geen verbetering na tweede injectie of elke daaropvolgende dosis: follow-up voor veiligheid, immunogeniciteit en PK gedurende 112 dagen ($\pm$ 5 dagen). Een behandeling met reddingsmedicatie kan worden gestart. Analyse wanneer de laatste patiënt met de hoogste dosis twee remissiecycli voltooit of na dosering van 4 maanden. Fase II Alle patiënten met een reactie krijgen dezelfde dosis die o.b.v. PK/PD model van Fase I wordt berekend. De patiënten krijgen bij recidief opnieuw een dosis tot het Fase III protocol van kracht wordt (~ mei 2007) waarin zij kunnen worden opgenomen.

Inschatting van belasting en risico

In eerder onderzoek werd ACZ885 goed verdragen. Er werden geen antilichamen voor ACZ885 waargenomen en er waren geen ernstige ongewenste voorvallen die tot een behandeling of een stopzetting van de studie leidden.

Zie ook protocol par. 1.2.

Mogelijke reactie op plek van injectie: lichte pijn, roodheid, blauwe plek, jeuk. Lichte pijn bij beoordeling van ontstoken gewrichten.

Mogelijke reactie bij afname van bloedmonsters: flauwte- of ziek gevoel, blauwe plekken en infectie (zeldzaam).

Tuberculose test: enige zwelling en hardheid op de injectieplaats.

De effecten van ACZ885 op de foetus, het ongeboren kind en sperma zijn onbekend. Contraceptie verplicht vanaf de eerste dosis van het studiegeneesmiddel tot tenminste 3 maanden na toediening van het studiegeneesmiddel voor zowel man als vrouw.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 4 tot 20 jaar op het moment van het screeningbezoek die aan alle screeningonderzoeken voldoen. De schriftelijke geïnformeerde toestemming van de ouders of wettelijke voogd (geïnformeerde toestemming van de patiënt $\geq$ 18 jaar oud) en de instemming van het kind, indien van toepassing, zijn vereist vóór deelname aan de studie.
- Vrouwelijke patiënten van vruchtbare leeftijd mogen deelnemen als zij een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en vóór de dosering, en als zij bereid zijn een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de studie (vanaf de datum van

screening) en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

- De patiënt voldoet aan de diagnostische criteria voor SJIA, heeft gedurende 6 maanden artritis en heeft een actieve artritis op het moment van opname, gedefinieerd als: tenminste 2 gewrichten met actieve artritis (met gebruikmaking van de ACR definitie van actief gewricht) / Tussentijdse koorts met pieken (lichaamstemperatuur > 38 °C slechts enkele uren per dag) / CRP > 50 mg/l (normale grens < 10 mg/l).
- Niet eerder behandeld met anakinra, mislukte behandeling met anakinra (volgens de arts) of bereid zijn anakinra stop te zetten onder strikt toezicht (run-in-fase) tot recidief (het opnieuw optreden van koorts en/of een verhoging van CRP).
- Bereid om een tweedelijngeneesmiddel stop te zetten, zoals geneesmiddelen die het ziektebeeld verbeteren en immunosuppressiva, met uitzondering van methotrexaat en corticosteroïden.
- Indien een onderdeel van de behandeling bij het screeningbezoek: Stabiele dosis methotrexaat (maximaal 15 mg/m²/week) gedurende ten minste acht weken vóór het screeningbezoek en folium-/folinezuursupplement (volgens de standaard medische praktijk van de locatie). Stabiele dosis van maximaal één NSAID gedurende ten minste vier weken vóór het screeningbezoek. Stabiele dosis oraal prednison (<= 0,4 mg/kg/dag of <= 20 mg/dag, waarbij de laagste dosis doorslaggevend is) gedurende ten minste één week vóór het screeningbezoek.
- Een lichaamsgewicht van ten minste 12 kg.
- Negatieve reactie op tuberculinehuidtest (PPD 5 TU of zoals volgens de plaatselijke standaardpraktijk) (< 5 mm induratie) 48 en 72 uur na toediening tijdens het screeningsbezoek of uiterlijk 2 maanden vóór het screeningbezoek, volgens nationale richtlijnen. Patiënten met een positieve PPD huidtest met gedocumenteerde BCG-vaccinatie die in hun omgeving weinig risico lopen op een infectie of heractivering van tuberculose en die een negatieve röntgenopname van de borstkas hebben, kunnen wel worden opgenomen. Een positief PPD-monster wordt gedefinieerd aan de hand van de MMWR 2000 richtlijnen, samengevat als criteria voor tuberculinepositiviteit volgens risicogroep.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Etanercept tijdens de vier weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek
- Adalimumab tijdens de acht weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek
- Infliximab tijdens de acht weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek
- Eventuele andere biologische middelen in onderzoeksfase tijdens de acht weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek
- Leflunomide tijdens de vier weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek. Documentatie van voltooiing van een volledige uitscheidingsprocedure van cholestyramine na het meest recente gebruik van leflunomide is vereist
- Thalidomide, groeihormoon, cyclosporine tijdens de vier weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek
- Sulfasalazine of hydroxychloroquine tijdens de acht weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek
- i.v. immunoglobuline (i.v. Ig) tijdens de acht weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek

- 6-mercaptopurine, azathioprine, cyclofosfamide of chloorambucil tijdens de 24 weken voorafgaand aan het aanvangsbezoek
- Geschiedenis van recidiverende bacteriële, schimmel- of virale infectie.
- Bewijs van een op dat moment actieve bacteriële, schimmel- of virale infectie.
- Toediening van een levend, verzwakt vaccin.
- Ernstige systemische symptomen en/of biologische tekenen van syndroom van macrofaagactivatie die niet onder controle zijn gebracht (bloedingen, dysfunctie van het centrale zenuwstelsel, hepatomegalie, fibrinogeengehalte in serum < 2,5 g/l, cytopenie, hypertriglyceridemie, verlaagde bloedplaatjestelling, verhoogd aspartaattransaminase, hyperferritinemie) (Ravelli et al. 2005).
- Familiale en sociale omstandigheden waardoor een regelmatige medische beoordeling onmogelijk is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-08-2007
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing
Generieke naam:	Niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2008

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
Ander register	Clintrials.gov
EudraCT	EUCTR2006-001834-42-NL
CCMO	NL14972.041.06