

Een multicenter, dubbelblind onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetische eigenschappen van het menselijk anti-TNF monoklonaal antilichaam adalimumab bij pediatrische patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 08-02-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid en werkzaamheid van adalimumab voor de behandeling van een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn bij kinderen tussen 6 en 17 jaar te evalueren. Bovendien wordt er informatie verzameld om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31545

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M06-806

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Abbott

Overige ondersteuning: Pharmaceutisch bedrijf: Abbott GmbH & Co KG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adalimumab, Anti TNF, Pediatriche Patiënten, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor dit onderzoek is het aantal patiënten die in week 26 een klinische remissie kennen, zoals gemeten met de PCDAI-score bij de ITT populatie.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten zijn:

- aantal patiënten die in week 52 volgens PCDAI een klinische remissie kennen
- aantal patiënten die in week 26 en in week 52 volgens PCDAI een klinische respons vertonen
- aantal patiënten die bij aanvang corticosteroïden krijgen en die vóór week 26 gedurende ten minste 90 opeenvolgende dagen de behandeling met corticosteroïde hebben stopgezet en die in week 26 volgens PCDAI een klinische remissie kennen
- wijziging van *z*-scores (voor groeisnelheid) in week 26 ten opzichte van de aanvangsscores
- wijziging van totale IMPACT III-scores in week 26 ten opzichte van de aanvangsscores.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel adalimumab op 27 februari 2007 in de Verenigde Staten, op 4 juni 2007 in de Europese Unie en op 5 juli 2007 in Canada is goedgekeurd voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij volwassenen, wordt het nog getest bij proefpersonen met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn.

Adalimumab wordt gemaakt in het laboratorium en is identiek aan een natuurlijk menselijk antilichaam. Er wordt aangenomen dat adalimumab het ontstekingsproces blokkeert, waardoor het de tekenen en symptomen van de ziekte van Crohn helpt verminderen.

De deelnemers aan de studie lijden aan de ziekte van Crohn en wordt daar momenteel voor behandeld. Ondanks deze behandeling ervaren deze kinderen nog steeds de tekenen en symptomen van de ziekte van Crohn (bijvoorbeeld buikpijn, diarree en vermoeidheid). Er wordt aangenomen dat adalimumab die patiënten met de ziekte van Crohn kan helpen die met de huidige beschikbare medicatie nog niet volledig van hun symptomen zijn verlost.

Dit onderzoek wordt gesponsord door Abbott Laboratories en doorgevoerd in ongeveer 55 behandelingscentra in de Verenigde Staten, Canada en Europa. Er zullen ongeveer 184 kinderen met de ziekte van Crohn aan dit onderzoek deelnemen, voor een periode tot 55 weken. Die patiënten die het onderzoek afronden, zullen de gelegenheid krijgen om hun behandeling voort te zetten in een aanvullend open-labelonderzoek.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid en werkzaamheid van adalimumab voor de behandeling van een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn bij kinderen tussen 6 en 17 jaar te evalueren. Bovendien wordt er informatie verzameld om de meest doeltreffende dosis adalimumab te bepalen.

Onderzoeksopzet

Bij aanvang van het onderzoek krijgen alle patiënten een open-label inductiedosis adalimumab. Als de deelnemende kind bij het baselinebezoek 40 kg of meer weegt, zal het een aanvangsdosis van 160 mg adalimumab krijgen bij baseline en 80 mg adalimumab in week 2. Als het kind bij het baselinebezoek minder weegt dan 40 kg, krijgt het een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab bij

baseline en 40 mg adalimumab in week 2.

Deze inductiedoses worden om de andere week gevolgd door een blinde behandeling met adalimumab van week 4 tot en met week 52.

In dit onderzoek worden twee doseergroepen van adalimumab getest, een hoge dosis en een lage dosis, afhankelijk van het gewicht van het kind in week 4.

Het kind wordt willekeurig geselecteerd.

Als het deelnemend kind minder dan 40 kg weegt, zal het vanaf week 4 ofwel 20 mg adalimumab krijgen om de andere week, ofwel 10 mg adalimumab om de andere week. Als het deelnemend kind 40 kg of meer weegt, zal het vanaf week 4 ofwel 40 mg krijgen om de andere week, ofwel 20 mg om de andere week.

Als de ziekte van Crohn in week 12 of daarna actiever wordt of als het kind niet reageert op de behandeling, dan kan de onderzoekmedicatie veranderd worden in wekelijkse injecties met dezelfde dosis adalimumab.

Afhankelijk van het lichaamsgewicht van het kind in week 26 zal de dosering worden aangepast.

Indien na 8 weken van wekelijkse blinde dosering, de ziekte van Crohn actiever wordt of als het kind niet reageert op de behandeling dan kan de onderzoekarts de onderzoekmedicatie veranderen naar open-label adalimumab.

Als het kind het onderzoek heeft voltooid, zal het de gelegenheid krijgen om deel te nemen aan een langlopend aanvullend onderzoek, waarbij het open-labeldoseringen adalimumab krijgt.

zie protocol p21

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten krijgen om de twee weken een subcutane injectie studiemedicatie toegediend. Indien er geen respons is of er een opvlamming van de ziekte is kan er vanaf week 12 overgegaan worden naar een wekelijkse subcutane injectie.

Inschatting van belasting en risico

Voor aanvang van de behandeling ondergaat het kind tijdens een screeningperiode een aantal onderzoeken om zeker te zijn dat hij/zij voldoet aan de vereisten voor deelname aan het onderzoek en dat deelname voor hem/haar veilig is.

Tijdens deze screeningperiode wordt de medische voorgeschiedenis van het kind nagegaan en een reeks klinische onderzoeken.

Het deelnemend kind zal de onderzoeksarts bezoeken voor de screening, bij de eerste behandelingsbezoek, in week 2; 4; 8; 12; 16; 20; 26; 32; 40; 48 en 52.

Tijdens alle bezoeken worden de vitale functies van het kind gemeten, krijgt het een lichamelijk onderzoek, beoordeling door de arts, en wordt een urinetest en bloedtest gedaan. Bij al deze bezoeken wordt ongeveer 9 ml tot 17

ml bloed afgenomen. Bij sommige bezoeken wordt er tot 35 ml bloed afgenomen.

Bij elk bezoek zal het kind en de ouders gevraagd worden naar eventuele bijwerkingen die het ervaart en om een dagboek bij te houden ivm ontlasting, pijnklachten, algemeen welzijn, eventuele nieuwe medicijnen en veranderingen in de medicatie.

Tijdens de bezoeken van baseline, week 12, week 26 en week 52/vroegtijdige stopzetting, zullen patiënten van meer dan 10 jaar worden gevraagd om een zogenoemde IMPACT III-vragenlijst betreffende zijn/haar gezondheid in te vullen. Bij elk bezoek zal aan de ouder/voogd, worden gevraagd om één vragenlijst in te vullen betreffende de impact van de ziekte van Crohn van hun kind op hun dagelijkse activiteiten.

Eventuele risico's: zie sectie E9.

Contactpersonen

Publiek

Abbott

Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Wetenschappelijk

Abbott

Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

1. Patiënten van 6 tot en met 17 jaar vóór toediening van de dosis bij aanvang.
2. Patiënten bij wie langer dan 12 weken voorafgaand aan de screening de ziekte van Crohn is vastgesteld, wat met endoscopie of radiologie is bevestigd.
3. Patiënten met een PCDAI-score van > 30 .
4. De ouder of voogd heeft vrijwillig een door de Institutionele Beoordelingscommissie/Onafhankelijke Ethische Commissie goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier ondertekend en gedateerd nadat de aard van het onderzoek is uitgelegd en nadat de ouder of wettelijke voogd van de patiënt de gelegenheid heeft gekregen om vragen te stellen. Het informatie- en toestemmingsformulier moet ondertekend zijn voordat er onderzoeksspecifieke procedures plaatsvinden en voordat er medicatie ten behoeve van dit onderzoek wordt stopgezet. De kinderen worden bij alle besprekingen betrokken om mondelinge of schriftelijke toestemming te krijgen.
5. De ouder of wettelijke voogd moet bereid zijn om zelf toezicht te houden op het bewaren en toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel en om te garanderen dat het tijdstip van alle doses nauwkeurig in het patiëntendagboek wordt genoteerd.
6. Een gepaste hart-, nier- en leverfunctie zoals vastgesteld door de hoofdonderzoeker en zoals aangetoond door de laboratoriumwaarden bij de screening, de vragenlijsten en de resultaten van het lichamelijk onderzoek die binnen de normale grenzen vallen.
7. Patiënten mogen voorafgaand infliximab toegediend hebben gekregen, mits de patiënt aanvankelijk een respons vertoonde en vervolgens de behandeling ervan heeft stopgezet als gevolg van een responsverlies of intolerantie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

- a. Voorgeschiedenis van kanker of een lymfoproliferatieve aandoening, behalve een met succes en volledig behandeld cutaan plaveiselcelcarcinoom of basocellulair carcinoom of carcinoma in situ van de cervix.
- b. Voorgeschiedenis van listeria, histoplasmose, een chronische of actieve hepatitis B-infectie, humaan immunodeficiëntievirus (hiv), een immunodeficiëntiesyndroom, een demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS), of actieve tb (waarbij wel

of geen behandeling is ingesteld), ernstige infecties zoals septikemie en opportunistische infecties.

- c. Een patiënt met infectieuze colitis, colitis ulcerosa of colitis van onbepaalde oorsprong, zoals vastgesteld door de onderzoeker en de Medical Monitor van Abbott.
- d. Een patiënt die tijdens de afgelopen 24 weken chirurgische darmresecties ondergaan heeft of voor wie tijdens zijn/haar deelname aan het onderzoek een resectie gepland is.
- e. Een patiënt met een ostomie of ileoanale pouch. (Patiënten met een vroegere ileorectale anastomose worden niet uitgesloten.)
- f. Vrouwen die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven.
- g. Een patiënt met een voorgeschiedenis van klinisch significant drugs- of alcoholmisbruik tijdens het afgelopen jaar.
- h. Patiënten met een slecht onder controle te brengen medische aandoening, zoals: niet onder controle gebrachte diabetes mellitus, matig tot ernstig hartfalen, recente cerebrovasculaire accidenten en een andere aandoening die - volgens de onderzoeker of de sponsor - voor de patiënt een risico zou inhouden als hij/zij aan het onderzoek zou deelnemen.
- i. Patiënten die met azathioprine, 6-MP of MTX worden behandeld en die gedurende ten minste acht weken vóór aanvang deze geneesmiddelen niet hebben gekregen en die gedurende ten minste vier weken vóór aanvang een stabiele dosis van deze geneesmiddelen kregen. Patiënten die met azathioprine, 6-MP of MTX werden behandeld en die binnen 8 weken vóór aanvang deze geneesmiddelen hebben stopgezet.
- j. Patiënten die met aminosalicylaten of met de ziekte van Crohn verband houdende antibiotica (fluoroquinolonen zoals ciprofloxacin of nitroimidazolderivaten zoals metronidazol) zijn behandeld en die gedurende ten minste vier weken vóór aanvang geen stabiele dosis van deze geneesmiddelen kregen. Ook patiënten die met aminosalicylaten of met de ziekte van Crohn verband houdende antibiotica zijn behandeld en die deze geneesmiddelen binnen vier weken vóór aanvang hebben stopgezet.
- k. Patiënten die een groeihormoon krijgen en die gedurende ten minste 12 weken vóór aanvang geen stabiele dosis kregen. Patiënten moeten ermee akkoord gaan om tijdens de duur van het onderzoek een stabiele dosis te handhaven.
- l. Patiënten die met > 40 mg prednison (of een gelijkwaardig middel) per dag worden behandeld of patiënten die met < 10 mg prednison of > 9 mg budesonide per dag worden behandeld en patiënten die gedurende ten minste 2 weken vóór aanvang geen stabiele dosis kregen. Ook patiënten die binnen 2 weken vóór aanvang de behandeling met een corticosteroïde hebben stopgezet. Patiënten die zowel budesonide als prednison (of een gelijkwaardig middel) innemen, worden uitgesloten.
- m. Een patiënt die binnen 8 weken vóór aanvang infliximab reeds heeft gebruikt.
- n. Voorafgaande behandeling met adalimumab of een eerdere deelname aan een klinisch onderzoek met adalimumab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-10-2008
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2006-004814-41-NL
CCMO	NL21165.078.08