

Een Multicentrische, Open-label Studie van het Humane Anti-TNF Monoklonaal Antilichaam Adalimumab ter Evaluatie van de Veiligheid en Tolerabiliteit op Lange Termijn van Herhaalde Toediening van Adalimumab aan Patiënten met Colitis Ulcerosa

Gepubliceerd: 12-09-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het behoud van de respons, de veiligheid en de verdraagzaamheid op lange termijn evalueren van herhaalde toediening van adalimumab aan proefpersonen met ulceratieve colitis die hebben deelgenomen aan Protocol M06-826 of Protocol M06-827 en deze met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38090

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Adalimumab - Colitis Ulcerosa - Lange Termijn Toediening

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

ontsteking van het rectum en/of dikke darm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie

Overige ondersteuning: industrie (AbbVie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adalimumab, colitus ulcerosa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: de werkzaamheid zal worden geëvalueerd aan de hand van de partiële Mayo-scores bij elk bezoek.

Bijkomende variabelen voor werkzaamheid zullen worden geanalyseerd op de volgende tijdstippen:

- Aantal colectomieën tijdens de studie
- Wijziging vanaf baseline in de Mayo-scores op week 48, week 96, week 144, week 192, week 240 en week 292
- Wijziging vanaf baseline in de partiële Mayo-scores op week 48, week 96, week 144, week 192, week 240, week 292 en andere tijdstippen
- Wijziging vanaf baseline in IBDQ week 48, week 96, week 144, week 192, week 240 en week 292
- Wijziging vanaf baseline in SF-36 week 48, week 96, week 144, week 192, week 240 en week 292
- Wijziging vanaf baseline in Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire week 48, week 96, week 144, week 192, week 240, week 292.

- Cumulatief aantal ongeplande ambulante bezoeken (bezoeken aan arts, spoedafdeling, opnames in het ziekenhuis en dagen hospitalisering) op week 48, week 96, week 144, week 192, week 240 en week 292.

Veiligheid: AE*s, laboratoriumresultaten, lichamelijke onderzoeken en vitale tekens zijn de veiligheidsparameters; ze zullen de hele studie door worden beoordeeld.

Secundaire uitkomstmaten

Samenvattende statistiek wordt berekent voor adalimumab serum concentratie tijdens elke geplande bloedafname. Daarnaast pharmacokinetic model-based analyse wordt gedaan met de focus op klaring en volume distributie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Collitis Ulcerosa is een van de twee types intestinale inflammatoire ziektes. Het gaat om een chronische ontstekingsziekte van rectum en/of dikke darm, gekenmerkt door de ontsteking en de verzwering van het intestinale slijmvlies en onderlaag. De klinische evolutie wordt gekenmerkt door verergering en remissie. De weerslag in Europa wordt op 1,5 tot 20,3 gevallen voor 100.000 personen/jaar geschat. Het doel van de geneeskundige behandeling in CU is de remissie af te leiden en te handhaven.

De conventionele farmaceutische therapieën verminderen het ontstekingsproces niet volledig en hebben belangrijke neveneffecten. De conventionele therapieën voor de inductie van de remissie, bevatten anti-inflammatoire componenten (5-ASA derivaten en corticosteroïden) en component cyclosporine immunomodulator. 5-ASA derivaten, evenals immunomodulatoren (azathioprine of 6 MP), werden gebruikt om de remissie te handhaven. Nog recenter heeft Infliximab (een monoclonal chemisch product anti-TNF), zijn doeltreffendheid bewezen bij patiënten met een gematigde vorm van CU en is goedgekeurd zowel in Europa als in de Verenigde Staten voor de inductie en de remissie bij deze patiënten.

Doel van het onderzoek

Het behoud van de respons, de veiligheid en de verdraagzaamheid op lange termijn evalueren van herhaalde toediening van adalimumab aan proefpersonen met ulceratieve colitis die hebben deelgenomen aan Protocol M06-826 of Protocol M06-827 en deze met succes hebben afgerond.

Het tweede doel van deze studie is om de farmacokinetiek van adalimumab na subcutane injectie te bepalen.

Onderzoeksopzet

De invloed van de herhaalde toediening Humane Anti-TNF Monoklonaal Antilichaam Adalimumab bij patienten met Colitis Ulcerosa door evaluatie van de veiligheid en tolerabiliteit op lange termijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het dag 1/baseline-bezoek voor proefpersonen die deelnemen aan M10-223 is week 52 van studie M06-826 of M06-827. Proefpersonen die in deze studie worden opgenomen vanuit een geblindeerde cohort zullen worden toegewezen aan open-label adalimumab, 40 mg om de andere week. Bij proefpersonen die inadequate responders (omschrijving hieronder) zijn op het ogenblik van de opname in de studie en die tijdens de studie geen respons vertonen, of die eerst een respons en vervolgens een opflakking van de aandoening vertonen, kan de dosis adalimumab verhoogd worden tot 40 mg per week; dit kan echter pas vanaf het bezoek van week 12. Als deze proefpersonen ook bij een dosis van 40 mg per week nog een inadequate respons of een opflakking vertonen, kunnen ze uit de studie gezet worden. Bij proefpersonen die klinische responders zijn of die in klinische remissie zijn en vervolgens een opflakking van de aandoening vertonen, kan de dosis adalimumab worden verhoogd tot een wekelijkse dosis; dit kan echter pas vanaf het bezoek van week 12. Als deze proefpersonen bij een wekelijkse dosis nog steeds een opflakking van de aandoening vertonen, kunnen ze uit de studie worden gezet. Proefpersonen die in deze studie worden opgenomen vanuit een open-label cohort behouden hun eerdere doseringsschema (om de andere week of wekelijks). Proefpersonen die worden opgenomen in de studie maar die inadequate responders zijn bij een dosis van 40 mg adalimumab om de andere week en die nog steeds een inadequate respons blijven vertonen, kunnen hun dosisfrequentie laten verhogen tot 40 mg wekelijks op het bezoek van week 2 of daarna. Proefpersonen die een inadequate respons blijven vertonen bij een dosis van 40 mg per week kunnen uit de studie worden gezet. Proefpersonen die de studie aanvatten met een dosis adalimumab om de andere week en die klinische responders zijn of die in klinische remissie zijn, kunnen hun dosis adalimumab laten verhogen tot een wekelijkse dosis als ze daarna een opflakking van de ziekte vertonen (omschrijving zie onder). Deze dosisverhoging mag ten vroegste worden doorgevoerd tijdens het bezoek van week 12. Als deze proefpersonen bij een wekelijkse dosis nog steeds een opflakking van de aandoening vertonen, kunnen ze uit de studie worden gezet. Proefpersonen die de studie aanvatten met een wekelijkse dosis adalimumab en die nadien een opflakking van de ziekte vertonen, kunnen uit de studie worden gehaald.

Definitie inadequate responder: • Proefpersonen met een partiële Mayo-score van 4-7 op dag 1/baseline (M06-826 of M06-827 studie), die zich aanbieden met een score hoger dan of gelijk aan hun baselinescore op 2 opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van ten

minste 14 dagen • Proefpersonen met een partiële Mayo-score van 8 of 9 op dag 1/baseline (M06-826 of M06-827 studie) die zich aanbieden met een score van ≥ 7 op 2 opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van ten minste 14 dagen. Definitie opflakking: • Proefpersonen die zich aanbieden met een partieel Mayo-scoreverschil van ≥ 3 in vergelijking met de partiële Mayo-score van dag 1/baseline (extensiestudie) op 2 opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van ten minste 14 dagen. Vanaf week 96, kan in patiënten die een klinische reponse hebben gebaseerd op de partial mayo score vergelijkend met baseline voor ten minste twee opeenvolgende visites en tussen deze twee visites zit een periode van ten minste 14 dagen, dan mag de dosering verlaagd worden naar 40 mg om de week door de onderzoeker als deze het IVR systeem hiervoor gebruikt. Patienten die een ziekte opleving ervaren of onvoldoende reponse hebben, mogen de dosering adalimumab weer verhogen naar elke week 40 mg door middel van het IVR systeem.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerking van adalimumab injecties zijn reacties op de plek van de injectie. Patiënten kunnen lijden aan roodheid, jeuk, kneuzingen, pijn en/of zwellingen op de plaats van injectie. De meeste reactie op de plaats van injectie werden omschreven als mild, voorbijgaand en de meeste verdwenen zonder dat de medicatie gestopt dient te worden. Andere frequent gerapporteerde bijwerkingen (ratio van $\geq 5\%$) in patiënten die deelnamen aan klinische studies van adalimumab zijn in volgende van lagere frequentie: nasopharyngitis, hoge luchtweginfectie, luchtweginfectie, hoofdpijn, misselijkheid, bronchitis, diarree, hoesten, sinusitis, griep, hypertensie, urineweg infectie, rugpijn en uitslag.

Voor de risico's in verband met de bloedafname is het mogelijk dat de patient pijn voelde of kneuzingen ontwikkelde waar de bloedafname werd uitgevoerd. De patient kan zich duizelig voelen. Het is mogelijk dat de injectie plaats infecteert.

Risico's in verband met de endoscopie

Ter voorbereiding van de endoscopie zal de patient 1-2 dagen voor het onderzoek een beperking van voedingsmiddelen voorgeschreven worden en eveneens het gebruik van laxativa die diarree tot gevolg kunnen hebben.

Gedurende de endoscopie kan er gevaar zijn voor een perforatie (gat) van de darmwand, die een chirurgische ingreep kan vereisen, en een bloeding die een bloedtransfusie vereist.

De pijnstillende middelen, die over het algemeen gedurende colonscopie worden gebruikt om de patient te relaxeren kunnen allergische reacties teweeg brengen zoals misselijkheid, huiduitslag, duizeligheid met daling van de bloeddruk, vertraging van de ademhaling.

Vrouwelijke proefpersonen moeten ofwel niet in staat zijn kinderen te baren - gedefinieerd als postmenopauzaal gedurende minstens 1 jaar voorafgaand aan de vorige studie (M06-826 studie of M06-827 studie)-, of gesteriliseerd zijn

(bilaterale afbinding van de eileiders, bilaterale ovariectomie of hysterectomie), of kan wel kinderen baren maar gebruikt in dat geval een goedgekeurde anticonceptiemethode gedurende de volledige studie en nog 150 dagen na de laatste toediening van het studie geneesmiddel. Voorbeelden van goedgekeurde anticonceptiemethodes zijn: Condooms, vaginale spons, zaaddodend schuim of gels, pessarium of intra-uterien systeem, orale parenterale of intravaginale anticonceptiemiddelen of een partner bij wie een vasectomie werd uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
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)

1. De proefpersoon moet met succes opgenomen zijn in studie M06-826 ofwel studie M06-827 en die voltooid hebben.
2. Vrouwelijke proefpersonen moet ofwel niet in staat zijn om kinderen te baren - gedefinieerd als postmenopauzaal gedurende minstens 1 jaar voorafgaand aan de vorige studie (M06-826 studie of M06-827 studie) -, of gesteriliseerd zijn (bilaterale afbinding van de eileiders, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie), of kan wel kinderen baren maar gebruikt in dat geval een goedgekeurde anticonceptiemethode gedurende de volledige studie en nog 150 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel. Voorbeelden van goedgekeurde anticonceptiemethodes zijn: ; • Condooms, vaginale spons, zaaddodend schuim of gels, pessarium of intra-uterien systeem
 - Orale, parenterale of intravaginale anticonceptiemiddelen
 - Een partner bij wie een vasectomie werd uitgevoerd ;
3. De proefpersoon heeft vrijwillig een geïnformeerde toestemming ondertekend en gedateerd, die werd goedgekeurd door en in overeenstemming met de vereisten van dit studieprotocol; het protocol werd op zijn beurt goedgekeurd door een Institutionele Beoordelingsraad (Institutional Review Board of IRB)/Onafhankelijke Ethische Commissie (OEC).
4. De proefpersoon moet in staat zijn om de studiemedicatie zelf in te spuiten of ze laten inspuiten door een gezondheidswerker of een andere persoon die hij/zij hiervoor aanstelt.
5. De algemene gezondheidstoestand van de proefpersoon wordt door de hoofdonderzoeker beoordeeld als goed op basis van klinische evaluaties uitgevoerd tijdens de voorafgaande studie naar het gebruik van adalimumab bij ulceratieve colitis (studie M06-826 of M06-827).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon wordt door de onderzoeker voor om het even welke reden beschouwd als een ongeschikte kandidaat voor deelname aan studie M10-223.
2. Vrouwen die zwanger zijn, mogen niet aan deze studie deelnemen.
3. Heeft niet gereageerd op de wekelijkse behandeling met adalimumab uit studie M06-826 of M06 827.
4. Vrouwelijke proefpersoon die van plan is om zwanger te worden tijdens de studie. Tussen de laatste toediening van het studiegeneesmiddel en de conceptie moet een periode van ten minste 150 dagen liggen.
5. Voorgeschiedenis van maligniteit buiten een met succes behandelde niet-metastatische cutane squameuze-cel-, basale-celcarcinoom en/of gelokaliseerd carcinoom ter hoogte van de baarmoederhals. Als uit de colonoscopie/flexibele sigmoidoscopie van week 52 (studie M06-826 of M06-827) blijkt dat de proefpersoon lijdt aan dysplasie of een maligniteit, mag hij/zij niet in de studie worden opgenomen.
6. Voorgeschiedenis van listeriose, histoplasmose, chronische of actieve hepatitis-B-infectie, infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), immunodeficiëntiesyndroom, demyelinisering van het centrale zenuwstelsel (CZS) of onbehandelde tuberculose (TB)

(actief en latent).

7. De proefpersoon krijgt totale parenterale voeding (TPV).

8. De proefpersoon beantwoordt niet aan de vereisten op het vlak van eerdere en concomitante medicatie.

9. Proefpersonen met een slecht gecontroleerde medische aandoening zoals niet-gecontroleerde diabetes, een onstabiele ischemische hartaandoening, matig of ernstig congestief hartfalen, recente cerebrovasculaire accidenten en elke andere aandoening die, volgens de onderzoeker of de sponsor, de proefpersoon in gevaar zou brengen door deelname aan deze studie.

10. Kreeg cyclosporine, tacrolimus of mycofenolaat mofetil toegediend in de 30 dagen voorafgaand aan baseline.

11. Proefpersonen met een bekende overgevoeligheid voor de hulpstoffen van adalimumab zoals vermeld op het etiket.

12. Actuele diagnose van colitis fulminans en/of toxisch megacolon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-03-2009
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2008

Soort: Eerste indiening

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: 09-12-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-05-2009

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: 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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2013

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	EUCTR2007-004157-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00573794
CCMO	NL23080.060.08