

Een open label, sequentiële, oplopend dosisbepalend onderzoek van sarilumab, toegediend als subcutane injectie, in kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met poly-articulaire juveniele idiopathische artritis (pcJIA), gevolgd door een extensie onderzoek

Gepubliceerd: 01-06-2016 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het beschrijven van het PK profiel en de werkzaamheid van sarilumab te onderzoeken, in patiënten met pcJIA om de dosering van sarilumab en het schema te bepalen in kinderen met pcJIA.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46846

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DRI13925

Aandoening

- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

jeugdreuma, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis
Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: juvenile arthritis, kinderen, open-label, sarilumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling PK parameter: bepaling van de maximum serum concentratie (C_{max})

Beoordeling PK parameter: bepaling van de "Area under the serum concentration versus time curve" met behulp van de trapezoidale methode gedurende een dosis interval (AUC_{0-t})

Beoordeling PK parameter: bepalen van de concentratie voor en tijdens herhaalde doseringen (C_{trough}).

Secundaire uitkomstmaten

Aantal patiënten met *adverse events* (bijwerkingen)

Aantal patiënten met lokale injectieplaats reacties.

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) American College of Rheumatology 30 (ACR30) reactie ratio.

Verandering ten opzichte van baseline van individuele JIA ACR componenten.

Veranderingen in IL-6 geassocieerde biomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Interleukine 6 (IL-6) is een sleutel cytokine betrokken in reumatoïde artritis (RA) and jeugdreuma (JIA) en veroorzaakt ontsteking en vernietiging van gewrichten. De relevantie van verhoogde IL-6 spiegels in ziekte mechanismes van poly-articulaire JIA is zeer goed omschreven in de literatuur.

Remming van IL-6 signalering middels blokkade van de IL-6 receptor (IL-6R) is effectief gebleken in pcJIA met tocilizumab, een intraveneus antilichaam gericht tegen de IL-6R. In de pcJIA onderzoeken met tocilizumab kwam naar voren dat de bijwerkingen in de volwassen populatie vergelijkbaar waren met die van kinderen.

Sarilumab is ook een recombinant humaan monoclonaal antilichaam gericht tegen de IL-6 receptor, echter kan middels onderhuidse toediening worden gegeven in plaats van een intraveneus infuus.

Sarilumab kan ook een effectieve en veilige therapeutische optie zijn voor patiënten met pcJIA. In voorgaande onderzoeken (fase 1 tot 3) in volwassenen met reuma was er een significante afname van de ontstekingen te merken bij nagenoeg alle de proefpersonen.

Dit onderzoek zal voor het eerst de veiligheid, effectiviteit en PK profielen beoordelen van verschillende doseringen sarilumab in kinderen met pcJIA.

Doel van het onderzoek

Het beschrijven van het PK profiel en de werkzaamheid van sarilumab te onderzoeken, in patienten met pcJIA om de dosering van sarilumab en het schema te bepalen in kinderen met pcJIA.

Onderzoeksopzet

Een open label, dosering-ophogings onderzoek met herhaalde toedieningen sarilumab bij kinderen van 2 tot 18 jaar die gediagnostiseerd zijn met pcJIA.

Kinderen worden hierbij ingedeeld in twee gewichtsgroepen (van 10 tot 30 kg, en vanaf 30 tot 60 kg), en de zwaardere groep zal als eerste met de laagste dosering starten (max 6 kinderen) gedurende een periode van 12 weken. De DMC beoordeelt ongeveer elke 6 weken een cohort, en besluit vervolgens om het volgende cohort wel of niet te openen.

Sarilumab zal een keer per 2 weken of wekelijks toegediend worden middels een subcutane injectie. Na 12 weken krijgt elke patiënt de kans om deel te nemen aan een extensie deel van 144 weken, mits er geen veiligheidsproblemen of ziekte progressie aanwezig is. De dosering van de hoofdstudie blijft dan gehandhaafd,

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten krijgen een van de drie vastgestelde doseringen van sarilumab middels onderhuidse injectie, gebaseerd op het lichaamsgewicht. Groep A (≥ 30 kg en ≤ 60 kg) of Groep B (< 30 kg en ≥ 10 kg)].

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke ernstige risico's gebaseerd op het veiligheidsprofiel van tocilizumab (een goedgekeurde IL-6 receptor remmer) en andere biologische DMARDS zijn bij sarilumab: tuberculose en andere ernstige opportunistische infecties, diverticulitis/gastro-intestinale perforaties, anafylactische shock, klinische immuunrespons waarbij handelen nodig is, klinische trombocytopenie waarbij handelen nodig is, maligniteiten, en de-myelinerende aandoeningen. Daarnaast kunnen laboratorium afwijkingen (zoals ernstige infecties als gevolg van neutropenie) optreden bij het gebruik van sarilumab waarbij handelen nodig is, en wordt dit als een belangrijk risico gezien.

Gebaseerd op de ervaringen tot op heden met sarilumab in het klinisch ontwikkelings plan, zijn de potentiële belangrijke risico's: niet-opportunistische infecties, neutropenie, lipiden verhoging, lever enzymen elevatie en injectieplaats reacties (zoals erytheem en pijn).

Daarnaast zijn er in het sarilumab onderzoek bij volwassenen met reumatoïde artritis twee doseringen sarilumab onderzocht in een fase 3 onderzoek die effectief lijken te zijn met een acceptabel veiligheidsprofiel. Deze gegevens kunnen als referentie dienen voor verder onderzoek in kinderen met poly-articulaire juveniele idiopathische artritis.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 E
Gouda 2803PE
NL

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 E
Gouda 2803PE
NL

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)

Patienten dienen aan alle onderstaande inclusie criteria te voldoen:

1) -patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar op het moment van het eerste bezoek waarop het toestemmingsformulier getekend wordt.;2) -diagnose van poly-articulaire JIA gebaseerd op een afwezige of aanwezige reuma factor, of oligo-articulaire JIA met een minimum van 5 ontstoken gewrichten bij screening.;3) -patienten met een inadequate respons op huidige behandeling, en geschikt als kandidaat voor een biologische reumaremmers (DMARD) volgens de onderzoeksarts.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- lichaamsgewicht van minder dan 10 of meer dan 60 kg.
- gebruik van NSAIDs zonder stabiele dosering twee weken voorafgaande aan de baseline visite en/of dosering die buiten het label gebruik valt.
- indien een niet biologische DMARD gebruikt wordt, een onstabiele dosering in de 6 weken voorafgaande aan de baseline visite en/of dosering die buiten het label gebruik valt.
- een dosering van orale gluco-corticosteroiden met een equivalent van meer dan 0.5 mg/kg/dag van prednison (of 30 mg/dag) binnen 2 weken voorafgaande aan de baseline visite.
- voorgaande behandeling met een IL-6 of IL-6 Receptor blokker, zoals tocilizumab of

sarilumab.

- een behandeling met een biologische DMARD binnen 5 halfwaarde tijden voorafgaande aan de eerste dosering van sarilumab.
- een behandeling met een JAK remmer binnen 4 weken voorafgaande aan de eerste dosering van sarilumab.
- Behandeling met onderzoeksmedicatie binnen 8 weken, of binnen 5 halfwaarde tijden voorafgaande aan de baseline visite.
- actieve tuberculose (TB) of latente TB zonder adequate behandeling.
- exclusie criteria gerelateerd aan een voorgaande of huidige infectie (anders dan TB)
- Elke levend (verzwakt) vaccin toegediend in de 4 weken voorafgaande aan de baseline visite, zoals varicella-zoster (waterpokken), orale polio, rubella vaccinaties (rode hond).;- rolstoel gebonden of bed gebonden
- Gediagnostiseerd met JIA-subtypes behalve polyarticulaire RF-positieve (RF +) of RF-negatieve (RF) JIA of uitgebreide oJIA
- gebruik van intra-articulaire glucocorticoïdinjectie binnen 4 weken voorafgaand aan het baselinebezoek.
- stabiele dosering van lipide verlagende medicijnen binnen 6 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
- Exclusie gerelateerd aan tuberculose (tbc)
- Huidige of voorgaande geschiedenis van maligniteit
- Huidige of voorgaande geschiedenis van andere significante ziekte (n) die volgens het oordeel van de onderzoeker de deelname van de patiënt aan het onderzoek nadelig zou beïnvloeden.
- Patiënt met niet te genezen / helende huidzweren
- operatie binnen 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek of geplande operatie gedurende het onderzoek.
- Voorgeschiedenis van een systemische overgevoelighedsreactie, anders dan gelokaliseerde reactie op de injectieplaats, tegen een biologisch geneesmiddel en bekende overgevoeligheid voor een bestanddeel van het product
- Geschiedenis van inflammatoire darmaandoeningen, ernstige diverticulitis of eerdere gastro-intestinale perforatie, ongeacht de oorzaak
- Ongecontroleerde diabetes mellitus, gedefinieerd als geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) $\geq 9\%$ tijdens het bezoek aan de screening

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: 01-02-2017
Aantal proefpersonen: 2
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet bekend
Generieke naam: sarilumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2017
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2015-003999-79-NL

NL57013.041.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-12-2019

Totaal aantal deelnemers: 1

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely