

Een open label, sequentiële, oplopend dosisbepalend onderzoek van sarilumab, toegediend als subcutane injectie, in kinderen en jongeren in de leeftijd van 1 tot 18 jaar met systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA), gevolgd door een verlengings onderzoek.

Gepubliceerd: 07-12-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

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

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46993

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DRI13926

Aandoening

- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

jeugdreuma, systemische juveniele idiopathische arthritits

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis
Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: juveniele 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 concentratie 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 die betrokken bij in reumatoïde artritis (RA) en jeugdreuma (JIA) en veroorzaakt ontsteking en vernietiging van gewrichten.

Remming van IL-6 signalering middels blokkade van de IL-6 receptor (IL-6R) is effectief gebleken in sJIA met tocilizumab, een intraveneus antilichaam gericht tegen de IL-6R. In de sJIA 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 monoclaal 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 sJIA. In voorgaande onderzoeken (fase 1 tot 3) in volwassenen met reuma was er een significante afname van de ontstekingen te merken. Dit onderzoek zal voor het eerst de veiligheid, effectiviteit en PK profielen beoordelen van verschillende doseringen sarilumab in kinderen met sJIA.

Doel van het onderzoek

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

Onderzoeksopzet

Een open label, dosering-ophogings onderzoek met herhaalde toedieningen sarilumab bij kinderen van 1 tot 18 jaar (ofwel 1 tot en met 17 jaar) die gediagnostiseerd zijn met sJIA.

Kinderen worden hierbij ingedeeld in twee gewichtsgroepen (van 10 tot 30 kg/groep B, en vanaf 30 tot 60 kg/groep A), 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.

De dosis escalatie commissie heeft besloten dosis cohort 1 over te slaan en te starten bij dosis cohort 2, zowel in groep A als groep B. Deze beslissing is gebaseerd op de gegevens verzameld vanuit het DRI13925 onderzoek met poly-articulaire Juvenile Idiopathische Artritis (pcJIA) patiënten.

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 ontwikkelingsplan, 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 systemische juveniele idiopathische artritis.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45E
Gouda 2803PE
NL

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45E
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)

- 1) -patienten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar tijdens de screeningsvisite.
- 2) diagnose van systemische juvenile arthritis (JIA) gebaseerd op de ILAR 2001 classificatie criteria met de volgende zaken bij screening:
minimaal 5 ontstoken gewrichten, of minstens 2 ontstoken gewrichten met systemische JIA koorts hoger dan 37.5 graden Celsius in de 3 dagen voorafgaande aan de screeningsvisite of minimaal 3 van de 7 opvolgende dagen tijdens de screenings ondanks stabiel glucocorticosterioden gebruik voor minimaal 3 dagen
- 3) Patienten met een inadequate reactie op de huidige behandelingen 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
- ongecontroleerde ernstige systemische reacties en of macrofaag activatie syndroom in de 6 maanden voorafgaande aan screening,
- gebruik van NSAIDs zonder stabiele dosering twee weken voorafgaande aan de baseline visite en/of dosering die buiten het label valt.
- indien een niet-biologische DMARD gebruikt wordt, een onstabiele dosering binnen 6 weken voorafgaande aan de screening of een dosering die buiten het label valt.

- een dosering van orale glucocorticosteroiden 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.
 - eerdere behandeling met een IL-6 of IL-6 Receptor blokker, zoals tocilizumab of sarilumab.
 - elke behandeling met een biologisch medicijn ter behandeling voor sJIA binnen 5 halfwaarden tijden voorafgaande aan de eerste dosering van sarilumab.
 - 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
 - een behandeling met een Janus kinase remmer binnen 4 weken voorafgaande aan de eerste dosering van sarilumab.
 - een behandeling met onderzoeksmedicatie binnen 8 weken, of binnen 5 halfwaarde tijden voorafgaande aan de eerste dosering van sarilumab.
 - exclusie gerelateerd aan tuberculose.
 - elk levend (verzwakt) vaccin toegediend in de 4 weken voorafgaande aan de baseline visite, zoals varicella-zoster (waterpokken), orale polio, rubella vaccinaties (rode hond).
- Een dood of inactieve vaccinatie is toegestaan op basis van het oordeel van de onderzoeker.
- ernstige hartziekte als gevolg van sJIA
 - pulmonale arteriële hypertensie, interstitiële longziekte en alveolaire proteïnose

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	31-05-2018
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet bekend
Generieke naam:	sarilumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
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
EudraCT	EUCTR2015-004000-35-NL
CCMO	NL59322.041.16
Ander register	U1111-1177-3584