

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie van een regime van hogere versus standaard dosering van adalimumab voor inductie en onderhoudstherapie bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 01-05-2014 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

De doelstelling is de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van met hogere inductie en onderhoud doseringsregimes bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmsstelselulceratie en -perforatie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47464

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M14-033

Aandoening

- Maagdarmsstelselulceratie en -perforatie

Synoniemen aandoening

ontstekingsziekte van de darm, Ulceratieve colitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Actieve colitis ulcerosa, Adalimumab, M14-033, Phase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor het inductieonderzoek is:

- Het percentage patiënten dat in week 8 klinische remissie bereikt

(gedefinieerd als een volledige Mayo-score ≤ 2 en geen sub-score > 1).

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor het onderhoudsonderzoek is:

- Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score, gedefinieerd als een afname in de volledige Mayo-score van ≥ 3 punten en $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline plus een afname in de subscore voor rectaal bloedverlies [RBS] ≥ 1 of een absolute RBS van 0 of 1) dat in week 52 klinische remissie (volgens de volledige Mayo-score) bereikt.

Farmacokinetiek:

Bloedmonsters worden afgenomen voor de meting van de serumconcentraties van adalimumab net vóór dosistoediening bij de baseline en in week 2, 4, 8, 10, 12, 16, 22, 24, 29, 35, 37, 42, 48, 52 (of bij het PD-bezoek als de deelnemer vóór week 52 stopt) en bij ongeplande bezoeken. Serummonsters van vóór de dosering

voor meting van HACA's en concentraties van infliximab worden in week 0 afgenomen.

Bloedmonsters worden afgenomen voor de meting van de AAA net vóór dosistoediening bij de baseline en in week 4, 8, 12, 24, 37, 52 (of bij het PD-bezoek als de deelnemer vóór week 52 stopt) en bij ongeplande bezoeken.

Veiligheid:

De analyse van de veiligheid is gebaseerd op alle patiënten die ten minste één dosis van het onderzoeksgeneesmiddel krijgen. De incidentie van ongewenste voorvallen, veranderingen in vitale parameters, resultaten van lichamelijke onderzoeken en klinische laboratoriumwaarden worden beoordeeld.

Secundaire uitkomstmaten

De geclassificeerde secundaire werkzaamheidsvariabelen (in aflopende hiërarchische volgorde) voor het inductieonderzoek zijn:

1. Het percentage patiënten dat in week 8 endoscopische verbetering bereikt (endoscopische sub-score van 0 of 1).
2. Het percentage patiënten met een lager fecaal calprotectine dan 150 mg/kg in week 8.
3. Het percentage patiënten met IBDQ-respons (toename in IBDQ ≥ 16 t.o.v. baseline) in week 8.
4. Het percentage patiënten dat een klinische respons bereikt (volgens een volledige Mayo-score) in week 8.
5. Het percentage patiënten dat in week 8 een endoscopische subscore van 0 bereikt.

Aanvullende vooraf gespecificeerde eindpunten in het inductieonderzoek zijn onder andere de volgende:

- Evaluatie van de relatie tussen de adalimumabconcentratie in serum en de werkzaamheid tijdens het inductieonderzoek
- Het percentage ziekenhuisopnames en chirurgische ingrepen door alle oorzaken en samenhangend met UC gedurende week 0 - 8.
- Verandering ten opzichte van baseline in histologische score in week 8.
- Het percentage patiënten dat klinische remissie bereikt volgens de aangepaste Mayo-score (gedefinieerd als een subscore voor stoelgangfrequentie ≤ 1 , subscore van 0 voor rectaal bloedverlies en endoscopische subscore ≤ 1) in week 8.
- Het percentage patiënten dat de volledige Mayo-score bereikt, met uitsluiting van de PGA-subscore, ≤ 2 zonder subscore > 1 in week 8.
- Relatie tussen histologische scores en endoscopische verbetering (endoscopische subscore van 0 of 1) in week 8.
- Relatie tussen histologische scores en endoscopische subscore van 0 in week 8.

De geclassificeerde secundaire werkzaamheidsvariabelen (in aflopende hiërarchische volgorde) voor het onderhoudsonderzoek zijn:

1. Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat endoscopische.

verbetering bereikt (endoscopische subscore van 0 of 1) in week 52.

2. Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat bij baseline steroïden gebruikt en in week 52 gedurende ten minste 90 dagen

steroïdevrij is.

3. Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat bij baseline steroïden gebruikt en in week 52 gedurende ten minste 90 dagen steroïdevrij en in klinische remissie (volgens de volledige Mayo-score) is.

4. Het percentage patiënten in remissie in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat in week 52 klinische remissie bereikt (volgens de volledige Mayo-score).

5. Het percentage patiënten in remissie in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat in week 52 endoscopische verbetering bereikt (endoscopische sub-score van 0 of 1).

6. Het percentage patiënten in remissie in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat bij de baseline steroïden gebruikt en dat in week 52 minstens 90 dagen steroïde vrij is.

7. Het percentage patiënten in remissie in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat in week 52 minstens 90 dagen steroïdevrij is en in klinische remissie is (volgens de volledige Mayo-score).

8. Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) met een IBDQ-respons in week 52 (toename van IBDQ ≥ 16 t.o.v. baseline).

9. Het percentage non-responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat in week 52 klinische remissie bereikt (volgens de volledige Mayo-score).

10. Het percentage patiënten dat in week 8 niet in remissie is (volgens de volledige Mayo-score) met klinische remissie in week 52 (volgens de volledige Mayo-score).

11. Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat

in week 52 een endoscopische van 0 bereikt.

12. Het percentage patiënten in remissie in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat in week 52 een endoscopische sub-score van 0 bereikt.

Aanvullende vooraf gespecificeerde eindpunten in het onderhoudsonderzoek omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- bepaling van de relatie tussen serumconcentraties van adalimumab en de werkzaamheid tijdens het onderhoudsonderzoek volgens de responsstatus in week 8.
- Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) met een klinische respons in week 52.
- Het percentage non-responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) met een klinische respons in week 52.
- Het percentage non-responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) met endoscopische verbetering in week 52.
- Het percentage ziekenhuisopnames en chirurgische ingrepen door alle oorzaken en samenhangend met UC gedurende week 8 - 52.
- Verandering ten opzichte van baseline in histologische score in week 52.
- Het percentage responders in week 8 (volgens de aangepaste Mayo-score, gedefinieerd als een afname in de aangepaste Mayo-score van ≥ 2 punten en $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline PLUS een afname in de subscore voor rectaal bloedverlies [RBS] ≥ 1 of een absolute RBS ≤ 1) dat in week 52 klinische remissie (volgens de aangepaste Mayo-score) bereikt.
- Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat de volledige Mayo-score bereikt, met uitsluiting van de PGA-subscore, ≤ 2 zonder

subscore > 1 in week 52.

- Relatie tussen histologische scores en endoscopische verbetering

(endoscopische subscore van 0 of 1) in week 52.

- Relatie tussen histologische scores en endoscopische subscore van 0 in week 52.
- Het percentage responders in week 8 (volgens de volledige Mayo-score) dat bij baseline steroïden gebruikt en in week 52 gedurende ten minste 180 dagen steroïdevrij en in klinische remissie is (volgens de volledige Mayo-score).

De volgende aanvullende vooraf gespecificeerde eindpunten worden ook in het inductieonderzoek en het onderhoudsonderzoek geanalyseerd.

- Analyse van de invloed van immunogeniciteit op de veiligheid, farmacokinetiek en werkzaamheid.
- Het percentage patiënten die bij de baseline corticosteroïden gebruiken en die na verloop van tijd steroïdevrij zijn.
- Evaluatie van de adalimumabconcentraties en immunogeniciteit ten tijde van het verlies van klinische remissie.
- Het percentage patiënten dat na verloop van tijd klinische remissie bereikt volgens de gedeeltelijke Mayo-score (gedefinieerd als een gedeeltelijke Mayo score ≤ 2 en geen sub-score > 1).
- Het percentage patiënten dat na verloop van tijd klinische respons bereikt volgens de gedeeltelijke Mayo-score (gedefinieerd als een daling van de gedeeltelijke Mayo score met ≥ 2 punten en $\geq 30\%$ t.o.v. baseline plus een daling van de sub-score voor rectale bloeding [RBS] met ≥ 1 of een absolute RBS

van 0 of 1).

- Verandering t.o.v. baseline in hs-CRP na verloop van tijd.
- Verandering t.o.v. baseline in dosis corticosteroïden na verloop van tijd.
- Verandering t.o.v. baseline in IBDQ-score na verloop van tijd.
- Verandering t.o.v. baseline in de Mayo-score, gedeeltelijke Mayo-score en Mayo-subscores na verloop van tijd.
- Verandering t.o.v. baseline in laboratorium- en voedingsparameters (bijv. hemoglobine, hematocriet, albumine, totale eiwitconcentratie en gewicht).
- Verandering t.o.v. baseline bij door patiënten gemelde stoelgangfrequentie (absolute waarden).
- Verandering t.o.v. baseline in de scores op de WPAI-vragenlijst (Work Productivity and Impairment) na verloop van tijd.
- Verandering t.o.v. baseline in de SF-36-score na verloop van tijd.
- Verandering t.o.v. baseline in fecale calprotectine na verloop van tijd.
- Tijd tot het bereiken van remissie (volgens de gedeeltelijke Mayo-score).
- Tijd tot het bereiken van een respons (volgens de gedeeltelijke Mayo-score).
- Tijd tot verlies van respons en met verlies van respons geassocieerde factoren.
- Verandering in aanwezigheid van extra intestinale manifestaties na verloop van tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa (UC) is een chronische , recidiverende ontstekingsziekte van de dikke darm gekenmerkt door ontsteking en verzwering van de mucosale en submucosale darmlagen. Het klinische beloop wordt gekenmerkt door exacerbatie en remissie. De meest ernstige intestinale manifestaties van UC zijn toxisch megacolon en perforatie.

Extraintestinale complicaties zijn artritis (sacroiliitis en ziekte van Bechterew), dermatologische aandoeningen (erythema nodosum, stomatitis, en pyodermie gangrenosum), ontsteking van het oog (uveitis), en de leverdysfunctie (primaire scleroserende cholangitis). Patiënten met UC hebben een verhoogd risico op darmkanker, en het risico neemt toe met de ziekteduur en omvang van de dikke darm die door de ziekte is aangedaan.

Het doel van medische behandeling UC is om ontsteking te controleren en symptomen te verminderen. De beschikbare farmaceutische therapieën zijn beperkt, verminderen niet altijd volledig het ontstekingsproces, en hebben belangrijke adverse events.

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab voor de inductie en instandhouding van klinische remissie bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve UC is onderzocht in twee afgeronde klinische studies (Studie M06 - 826 en Studie M06 - 827) en een voortdurende open-label studie (Studie M10 - 223).

Het doel van deze studie is de evaluatie van een hogere inductie en onderhoudsregime bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve UC .

Doel van het onderzoek

De doelstelling is de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van met hogere inductie en onderhoud doseringsregimes bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU).

Onderzoeksopzet

De opzet van dit fase 3-onderzoek bestaat o.a. uit de screeningperiode, gevolgd door een 8 weken durend dubbelblind inductieonderzoek en een 44 weken durend dubbelblind onderhoudsonderzoek.

Het inductieonderzoek: evalueert de werkzaamheid en veiligheid van een hoger inductiedoseringsschema voor adalimumab versus een standaard inductiedosering voor de inductie van klinische remissie in week 8 bij patiënten met matig tot ernstig actieve CU.

Het onderhoudsonderzoek: evalueert de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik gedurende 44 weken van drie onderhoudsdoseringsschema's voor adalimumab voor het bereiken van klinische remissie in week 52 (vanaf baseline in het inductieonderzoek) bij patiënten met matig tot ernstig actieve CU die in week 8 van het inductieonderzoek een klinische respons bereikten.

Zowel tijdens het inductieonderzoek als tijdens het onderhoudsonderzoek geven de weekaanduidingen van de bezoeken de weken aan sinds de eerste dosis in het

inductieonderzoek. Week 0 (baseline) geeft de datum aan van de eerste dosis adalimumab in het inductieonderzoek. Week 8 geeft de laatste beoordeling in het inductieonderzoek aan. Week 52 geeft de laatste beoordeling in het onderhoudsonderzoek aan (dit vertegenwoordigt 44 weken onderhoudsbehandeling in het onderhoudsonderzoek). De patiënten hebben matig tot ernstig actieve CU, zoals gedefinieerd door een Mayo-score van 6 tot 12 punten met een endoscopische subscore van 2 of 3, bevestigd door een centrale lezer. Gedurende het gehele onderzoek worden voor alle evaluaties van de Mayo-score de subscores voor stoelgangfrequentie en rectaal bloedverlies berekend op basis van de notities in het dagboek van de patiënt.

Patiënten die aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria voldoen, worden bij het inductieonderzoek ingeschreven. Tijdens het inductieonderzoek worden de patiënten bij baseline in een verhouding van 3:2 gerandomiseerd naar één van de 2 dubbelblinde inductieschema's voor adalimumab (hogere dosis of standaarddosis), zoals weergegeven in de volgende afbeelding. Door het gebruik van een 3:2 randomisatieschema kunnen extra veiligheidsgegevens worden verzameld met het hogere inductiedoseringschema. De randomisatie wordt onderverdeeld op eerder gebruik van infliximab en corticosteroïdengebruik bij baseline.

Het programma met de hogere inductiedosering van 160 mg in week 0, 1, 2 en 3, gevolgd door 40 mg in week 4 en 6 leidt tot een totale dosis adalimumab over 8 weken die ongeveer tweemaal zo hoog is als in het programma met de standaard inductiedosering (720 mg versus 320 mg).

In week 4 worden bij alle patiënten die vanaf baseline orale corticosteroïden gebruiken, de corticosteroïden afgebouwd overeenkomstig het in het protocol gespecificeerd voorgesteld afbouwrooster. Als de onderzoeker denkt dat de afbouw van steroïden in week 4 niet raadzaam is voor een bepaalde patiënt, dan moet de voor het onderzoek aangewezen arts (Study Designated Physician, SDP) geraadpleegd worden voor evaluatie en goedkeuring.

Aan het eind van het 8 weken durende inductieonderzoek worden alle patiënten opnieuw gerandomiseerd voor het 44 weken durende onderhoudsonderzoek. De nieuwe randomisering voor het onderhoudsonderzoek wordt onderverdeeld op het inductieprogramma in het inductieonderzoek en de responsstatus in week 8 (volgens de volledige Mayo-score). Onder de responders in week 8 wordt de nieuwe randomisering verder onderverdeeld op remissiestatus in week 8 (volgens de volledige Mayo-score). Alle patiënten aan het hoofdonderzoek die het inductieonderzoek voltooien, worden in een verhouding van 2:2:1 opnieuw gerandomiseerd toegewezen aan een van drie geblindeerde behandelingsgroepen:

- adalimumab 40 mg om de week (eaw)
- adalimumab 40 mg elke week (ew)
- adalimumab TDM schema (Therapeutic Drug Monitoring) (exploratie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproducten: Adalimumab Wijze van toediening: subcutane injectie (SC)

Inductieonderzoek dubbelblinde inductiedoseringen: Patiënten worden gerandomiseerd voor de ontvangst van een van 2 dubbelblinde inductiedoseringsprogramma's met adalimumab. Programma met standaard inductiedosering: 160 mg in week 0 en overeenstemmende placebo in week 1. Patiënten krijgen 80 mg in week 2 en de overeenstemmende placebo in week 3. Patiënten krijgen 40 mg in week 4 en week 6. Programma met hogere inductiedosering: 160 mg in week 0, 1, 2 en 3. Patiënten ontvangen 40 mg in week 4 en week 6. Onderhoudsonderzoek dubbelblinde onderhoudsdoses: Patiënten worden opnieuw gerandomiseerd voor de ontvangst van een van 3 dubbelblinde onderhoudsdoseringsprogramma's met adalimumab. Programma van om de andere week 40 mg adalimumab: 40 mg om de andere week, vanaf week 8 tot week 50. Overeenstemmende placebo wordt om de andere week toegediend, vanaf week 9 tot week 51. Er wordt geen dosis toegediend in week 52. Programma van elke week 40 mg adalimumab: 40 mg elke week, vanaf week 8 tot week 51. Er wordt geen dosis toegediend in week 52. TDM-programma met adalimumab: 40 mg om de andere week in week 8 en week 10. Overeenstemmende placebo in week 9 en week 11. In week 12, 24 en 37, wordt het programma aangepast voor patiënten die aan gespecificeerde criteria voldoen. Patiënten die om de andere week 40 mg ontvangen en voldoen aan de criteria voor programma-aanpassing worden geëscaleerd naar elke week 40 mg. Patiënten die elke week 40 mg ontvangen en voldoen aan de criteria voor programma-aanpassing ontvangen een éénmalige dosis van 160 mg bij het bezoek, gevolgd door 40 mg elke week vanaf de week daarna. Patiënten om de andere week 40 mg krijgen en niet voldoen aan de criteria voor programma-aanpassing krijgen om de andere week 40 mg adalimumab en in de andere weken de placebo. Er wordt geen dosis toegediend in week 52. Opmerking: Om de blinding in stand te houden, ontvangen alle patiënten in de programmagroepen van om de andere week 40 mg en elke week 40 mg en de patiënten in de TDM-programmagroep die niet voldoen aan de criteria voor dosisescalatie, de overeenstemmende placebo-injecties in aanvulling op de injectie met adalimumab (herhaalde inductie met placebo) in week 24 en 37.

Inschatting van belasting en risico

Er bestaat uitgebreide klinische en postmarketing ervaring met adalimumab bij een breed scala ziektes waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (UC). Het veiligheidsprofiel van adalimumab bij die indicaties is goed met meer dan 50.000 patiëntjaren klinisch onderzoekservaring met adalimumab. De klinische studies bij volwassenen met UC hebben dit veiligheidsprofiel niet veranderd en toonden een positieve risico/baten-verhouding aan. Conditie die een risico kunnen inhouden specifiek voor patiënten met UC zijn exclusiecriteria in deze studie (bijv. bewijs voor colon dysplasie of actieve infecties).

Contactpersonen

Publiek

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse 50
Ludwigshafen 67061
DE

Wetenschappelijk

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse 50
Ludwigshafen 67061
DE

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

1. De patiënt moet in staat en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om aan de vereisten van dit onderzoeksprotocol te voldoen.;2. Man of vrouw ≥ 18 en ≤ 75 jaar bij het baseline-bezoek.;3. Patiënt met een diagnose van CU gedurende 90 dagen of meer vóór de baseline, bevestigd door endoscopie (colonoscopie of flexibele sigmoïdoscopie) tijdens de screeningperiode, met uitsluiting van de huidige infectie, dysplasie en/of maligniteit. Desbetreffende documentatie van biopsieresultaten die overeenstemmen met de diagnose van CU, volgens het oordeel van de onderzoeker, moet beschikbaar zijn.;4. Actieve CU met een Mayo-score van 6 tot 12 punten en een endoscopie-subscore van 2 tot 3 (bevestigd door centrale lezer) ondanks gelijktijdige behandeling met minstens een van de volgende middelen (orale corticosteroiden of immunosuppressiva zoals

hieronder gedefinieerd):

- Patiënt gebruikt orale corticosteroïden, exclusief budesonide of beclomethasone: De dosis van de orale corticosteroïden moet ≤ 40 mg/dag zijn (prednison of een gelijkwaardig product):

Dosis > 10 en ≤ 40 mg/dag: de dosis was stabiel gedurende minstens 7 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline.

Dosis ≤ 10 mg/dag: de dosis was stabiel gedurende minstens 10 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline.; • Patiënt gebruikt orale budesonide, dosis mag niet hoger zijn dan 9 mg/dag:

Dosis ≥ 6 mg/dag: de dosis was stabiel gedurende minstens 7 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline;; Dosis < 6 mg/dag: de dosis was stabiel gedurende minstens 10 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline.; • Patiënt gebruikt orale beclomethasone: dosis mag niet hoger zijn dan 5 mg/dag;

Dosis was stabiel gedurende minstens 10 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline.; of

- Minstens een 42 achtereenvolgende dagen durende kuur van azathioprine, 6-mercaptopurine (6-MP), of injecteerbaar methotrexaat (MTX) vóór de baseline, met gedurende minstens 28 dagen vóór de baseline een stabiele dosis azathioprine $\geq 1,5$ mg/kg/dag of 6-MP ≥ 1 mg/kg/dag (afgerond tot de dichtstbijzijnde verkrijgbare tabletsamenstelling of halve tabletsamenstelling), of een gedocumenteerd 6-TGN-niveau van minstens 230 pmol/8 x 10⁸ RBC om duidelijk te maken dat een therapeutisch niveau werd bereikt binnen het huidige doseringsschema, of MTX ≥ 15 mg (subcutaan [SC]/intramusculair [IM]) per week of de hoogste door de deelnemer getolereerde dosis (bijv. wegens leukopenie, verhoogde leverenzymen, misselijkheid) in die tijd.

Opmerking: Als een patiënt zowel een oraal corticosteroïde gebruikt als een immunosuppressivum, hierboven vermeld, moeten BEIDE medicijnen aan de bovenvermelde criteria voor dosistoediening en gebruiksduur voldoen.

Gebruik van oraal MTX is toegelaten tijdens het onderzoek (bij een stabiele dosis gedurende 28 dagen vóór baseline), hoewel voorafgaand of huidig gebruik van oraal MTX niet voldoende is voor inclusie in het onderzoek.

of:

- Gelijktijdige behandeling met orale corticosteroïden of immunosuppressiva (azathioprine, 6 MP of SC/IM MTX) is niet vereist voor patiënten die op dit moment deze medicatie niet gebruiken, die tijdens het afgelopen jaar eerder zijn behandeld en die bevestigende documentatie hebben van hun gebrek aan respons, of die in de afgelopen 5 jaar eerder zijn behandeld en bevestigende documentatie hebben waarmee gebrek aan tolerantie wordt aangetoond.; De patiënt kan worden ingeschreven als deze eerder voor zijn/haar CU baat heeft gehad van infliximab en met dat gebruik is gestopt wegens een daaropvolgende verlies van respons (wanneer deze volgens het oordeel van de onderzoeker in het verleden op infliximab heeft gereageerd en vervolgens een algemeen gebrek aan verbetering of verergering van CU-gerelateerde symptomen heeft ervaren) of intolerantie voor het middel (wanneer naar de mening van de onderzoeker de behandeling werd gestopt naar aanleiding van een significante acute of vertraagde infusie /toedieningsreactie op de medicatie). Bevestigende documentatie is vereist waarmee verlies van respons of gebrek aan tolerantie wordt aangetoond.; 6. Als het een vrouwelijke patiënt betreft, is deze onvruchtbaar, gedefinieerd als postmenopauzaal gedurende minstens 1 jaar of chirurgisch steriel (bilaterale

afbinding van de eileiders, bilaterale ovariectomie en/of hysterectomie) of is potentieel vruchtbaar en gebruikt een goedgekeurde methode voor geboorteregeling gedurende het gehele onderzoek en 150 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. ;7. Als de patiënt vrouwelijk is, geeft zij geen borstvoeding gedurende het gehele onderzoek en 150 dagen na de laatste dosis.;8. De patiënt heeft een negatieve screeningsevaluatie voor tuberculose (tb). Als de deelnemer tekenen vertoont van een latente tb-infectie, moet de deelnemer vóór aanvang gedurende ten minste 2 weken (of volgens de lokale richtlijnen, waarbij de langste termijn doorslaggevend is) een continue profylaxe voor tb starten en voltooiën of moet zijn vastgelegd dat hij/zij een volledige profylactische kuur voor tb heeft voltooid, vóór de baseline.;9. De deelnemer is in anders goede gezondheid, naar oordeel van de onderzoeker, op basis van de resultaten van medische voorgeschiedenis, laboratoriumprofiel, lichamelijk onderzoek, röntgenfoto van de borstkas en een elektrocardiogram met 12 geleiders (ECG) die tijdens de screening zijn uitgevoerd.;10. De patiënt moet in staat en bereid zijn om zichzelf subcutane (SC) injecties toe te dienen of er is een geschikte persoon beschikbaar die de SC injecties kan geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

1. Patiënt met diagnose en/of eerder doorgemaakte ziekte van Crohn (ZC) of diagnose van onbepaalde colitis (OC).;2. Huidige diagnose van fulminante colitis en/of toxische megacolon.;3. Patiënt met ziekte beperkt tot het rectum (proctitis ulcerosa) volgens de endoscopie bij de screening.;4. Therapeutisch klysma of zetpil ontvangen anders dan benodigd voor endoscopie binnen 7 dagen vóór de endoscopie bij de screening en tijdens de rest van de screeningperiode.;5. Eerder doorgemaakte subtotale colectomie met ileorectostomie of colectomie met ileoanale pouch, Kock-pouch, of ileostomie, of wanneer darmchirurgie is gepland.;6. Heeft ciclosporine, tacrolimus of mycofenolaatmofetil ontvangen binnen 30 dagen vóór de baseline.
7. Positieve zwangerschapstest bij de screening (serum) of bij de baseline (urine).
8. Vrouw die borstvoeding geeft of overweegt om zwanger te worden tijdens het onderzoek.
9. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van klinisch significant drugs of alcoholmisbruik in de laatste 12 maanden.
10. Patiënt op azathioprine, 6-MP, MTX of een ander immunosuppressivum (bijvoorbeeld thalidomide) die:
 - deze medicatie niet minstens 42 dagen vóór de baseline heeft gebruikt; of
 - niet minstens 28 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis van deze medicatie is geweest; of
 - binnen 14 dagen van de baseline met deze medicatie is gestopt.;
11. Patiënt op orale aminosalicylaten die:
 - niet minstens 14 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis van deze medicatie is geweest; of
 - het gebruik van aminosalicylaten binnen 14 dagen van de baseline heeft gestopt.;
12. Patiënt op orale corticosteroïden > 40 mg/dag (prednison of een gelijkwaardig product) of patiënt op orale budesonide > 9 mg/dag; of patiënt op orale beclomethason > 5mg/dag, of;•

Patiënt gebruikt een orale corticosteroïde (exclusief budesonide):

dosis > 10 mg/dag, maar is niet minstens 7 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis geweest; of

dosis > 10 mg/dag, maar heeft niet gedurende minstens 14 dagen vóór de baseline een huidige steroïdenkuur gehad; of

dosis ≤ 10 mg/dag of equivalent, maar is niet minstens 10 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis geweest; of

dosis ≤ 10 mg/dag of equivalent, maar heeft niet gedurende minstens 14 dagen vóór de baseline een huidige steroïdenkuur gehad; of; • Patiënt gebruikt orale budesonide:

dosis ≥ 6 mg/dag, maar is niet minstens 7 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis geweest; of

dosis ≥ 6 mg/dag, maar heeft niet gedurende minstens 14 dagen vóór de baseline een huidige steroïdenkuur gehad; of

dosis < 6 mg/dag, maar is niet minstens 10 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis geweest; of

dosis < 6 mg/dag, maar heeft niet gedurende minstens 14 dagen vóór de baseline een huidige steroïdenkuur gehad; of; • Patiënt gebruikt een orale beclomethasone

- niet minstens 7 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis is geweest: of

- niet minstens 14 dagen vóór de baseline op een actueel steroïde dosis is geweest; gebruikt gelijktijdig zowel orale budesonide (of orale beclomethasone) als orale prednison (of een gelijkwaardig product)

en/of is minder dan 14 dagen voor de baseline met het gebruik van corticosteroïden

gestopt.;13. Patient heeft intraveneuze corticosteroïden ontvangen binnen 14 dagen vóór de screening of tijdens de screeningsperiode.;14. Positieve Clostridium difficile (C. difficile)

toxine in ontlastinganalyse tijdens de screeningsperiode.;15. Patient ontvangt op dit moment totale parenterale voeding (total parenteral nutrition, TPN).;16. Patiënt die een

onderzoeksmiddel heeft ontvangen of onderzoeksprocedure heeft ondergaan (met inbegrip van eerdere transplantatie van fecale microben) binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden vóór week 0 (baseline), wat het langste is.;17. Infectie(s) waarvoor behandeling met intraveneuze (IV) anti infectiemiddelen nodig was binnen 30 dagen vóór het baseline bezoek of orale anti infectiemiddelen binnen 14 dagen vóór het baseline bezoek.;18. Patiënt die eerder infliximab heeft gebruikt:

- en op geen enkele moment klinisch had gereageerd (primaire nonresponder), tenzij de patiënt een medicatiebeperkende reactie toonde;

of:

- die binnen 56 dagen van de baseline infliximab heeft gebruikt.;19. Eerdere blootstelling aan medicijnen geneesmiddelen met een potentiële of bekende associatie met progressieve multifocale leuko-encefalitis (progressive multifocal leuko-encefalopathie (PML), inclusief deelname aan een klinische studie van onderzoek agenten richten witte cel mensenhandel d.w.z. natalizumab [Tysabri®], rituximab [Rituxan®], efalizumab [Raptiva®]) of voorgaande deelname aan een klinisch onderzoek met adalimumab. Eerdere blootstelling aan een anti tumornecrosefactor (TNF-middel) anders dan infliximab (inclusief, maar niet beperkt tot, adalimumab [Humira®], etanercept [Enbrel®], golimumab [Simponi®] of certolizumab-pegol [Cimzia®]). Eerdere blootstelling aan ustekinumab (Stelara®), tofacitinib (Xeljanz®) of vedolizumab (Entyvio®).;20. Patiënt met bekende hypergevoeligheid voor de hulpstoffen van adalimumab (zie protocol).;21. Eerder doorgemaakte demyelinisering (inclusief myelitis) of neurologische symptomen die demyelinisering suggereren.;22. Actuele bewijs van dysplasie

of een voorgeschiedenis van een maligne aandoening (zoals lymfoom en leukemie) anders dan een met succes behandeld niet-uitgezaaid plaveiselcelcarcinoom van de huid of basocellulair huidcarcinoom of gelokaliseerd carcinoom in situ van de cervix. Als de endoscopie bij de screening bewijs van actuele dysplasie of maligniteit aantoon, mag de deelnemer niet aan het onderzoek meedoen.;23. Een voorgeschiedenis van invasieve infectie (bijv. listeriose en histoplasmose), humaan immunodeficiëntievirus (hiv).;24. Patiënt met een actieve virusinfectie waardoor de patiënt volgens het klinische oordeel van de onderzoeker geen geschikte kandidaat is voor het onderzoek.;25. Patiënten met een positief resultaat voor het Hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs Ag) worden uitgesloten. Monsters die negatief zijn voor HBs Ag worden getest op oppervlakte-antilichamen (HBs Ab) en kernantilichamen (HBc Ab Totaal). Bij patiënten met HBs Ag (-), HBs Ab (-) en HBc Ab Totaal (+) is een PCR kwalitatieve test voor HBV DNA vereist. Elk HBV DNA PCR-resultaat waarbij de detectiegevoeligheid wordt bereikt of overschreden, is reden voor exclusie.

Bij patiënten met een negatieve HBs Ag-test en bij tests met onderstaande resultaten is geen HBV DNA PCR kwalitatieve test vereist:

- HBc Ab Totaal (-) en HBs Ab (-)
- HBc Ab Totaal (-) en HBs Ab (+)
- HBc Ab Totaal (+) en HBs Ab (+);26. Chronische recidiverende infecties of actieve tb.;27. Voorgeschiedenis van matig tot ernstig congestief hartfalen (NYHA-categorie III of IV), recente CVA en/of andere aandoening die de patiënt in gevaar zou brengen bij deelname aan het onderzoek.;28. De onderzoeker is van mening dat de patiënt om welke reden dan ook geen geschikte kandidaat is voor het onderzoek.;29. Laboratoriumanalyse en andere analyses bij de screening tonen een of meer van de volgende abnormale uitslagen:
 - AST, ALT > 1,75 × bovenlimiet van het referentiebereik;
 - leukocyten telling < 3.0 × 10⁹/L;
 - elektrocardiogram (ECG) - met klinisch significante afwijkingen;
 - totaal bilirubine >= 3 mg/dl; behalve voor patiënten met geïsoleerde stijging van indirecte bilirubine met betrekking tot het syndroom van Gilbert;
 - serumcreatinine > 1.6 mg/dL.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 08-01-2015
Aantal proefpersonen: 19
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-03-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-001682-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02065622
CCMO	NL48919.018.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-10-2018

Datum resultaten gemeld: 30-03-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

28-10-2020