

# Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek voor de evaluatie van een hoger versus een standaarddoseringsschema van adalimumab voor een inductie- en onderhoudsbehandeling bij personen met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn en bewijs van mucosale ulceraties.

Gepubliceerd: 22-04-2014 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

De doelstelling van onderzoek M14-115 is het evalueren van de werkzaamheid en de veiligheid van hogere \*inductie- en onderhoudsdoseringsschema\*s bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn.

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                    |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                          |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselontstekingsaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47833

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

M14-115

### Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn / Enteritis regionalis

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

**Overige ondersteuning:** Industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Adalimumab, Fase 3, M14-115, Ziekte van Crohn

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Patiënten die deelnemen aan het inductieonderzoek en gerandomiseerd zijn naar het hogere adalimumab-inductiedosischema, worden vergeleken met de patiënten die zijn gerandomiseerd naar het standaard adalimumab-inductieschema.

Patiëntgegevens van het onderhoudsonderzoek worden gebruikt voor verkennende analyses.

Co-primaire eindpunten voor de werkzaamheid in het inductieonderzoek:

- Het percentage patiënten die in week 4 een CDAI < 150 bereiken.
- Het percentage patiënten met endoscopische respons (afname > 50% SES-CD van baseline [of voor een baseline SES-CD van 4, ten minste een 2 punt verlaging van baseline]) in week 12.

Farmacokinetisch:

Er worden bloedmonsters afgenomen voor het meten van de serumconcentratie van

adalimumab net vóór de dosistoediening bij de baseline, in week 2, week 4, week 6, week 8, week 12, week 26, week 40 en week 56/bij voortijdig stoppen en anti-adalimumab antilichamen (AAA) net vóór de dosistoediening bij baseline, in week 4, week 12, week 26, week 40 en week 56/PD.

Er worden net vóór de dosistoediening bij de baseline ook bloedmonsters afgenomen voor meting van serumniveaus voor infliximab en humane antichimere antilichamen (HACA).

Verkennd onderzoek met darmslijmvliesbipten (optioneel):

Er worden optionele darmbipten genomen met toestemming bij de screening, in week 12 en in week 56 of bij voortijdig stoppen. Het doel van deze monsters is het testen op mogelijke biomarkersignaturen en nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen bij inflammatoire darmziekten. De monsters zullen onder andere worden getest op nucleïnezuren, eiwitten, metaboliëten of lipiden.

Veiligheid:

Er worden veiligheidsanalyses uitgevoerd op alle patiënten die minstens één dosis van het onderzoeksgeneesmiddel ontvangen. De incidentie van ongewenste voorvallen, veranderingen in de vitale functies, resultaten van lichamelijke onderzoeken en klinische laboratoriumwaarden worden geanalyseerd.

## **Secundaire uitkomstmaten**

Geclassificeerde secundaire eindpunten:

1. Percentage patiënten met aanhoudende klinische remissie (CDAI < 150) in week 4 en 12.

2. Het percentage patiënten met CDAI < 150 in week 4 en een endoscopische respons in week 12.
3. Het percentage patiënten met klinische remissie (CDAI < 150) in week 12.
4. Het percentage patiënten die bij baseline corticosteroïden namen en die zijn gestopt met het gebruik van corticosteroïden en in week 12 klinische remissie (CDAI < 150) hebben bereikt.
5. Het percentage patiënten met endoscopische remissie (SES-CD ≤ 4 en ten minste een verlaging van 2 punten ten opzichte van baseline en geen subscore groter dan 1 in een individuele variabele) in week 12.
6. In week 4 verandering ten opzichte van de baseline in het fecale calprotectine gehalte.
7. Het percentage patiënten met hs-CRP < 5 mg/l en fecale calprotectine < 250 µg/g in week 4.
8. Het percentage patiënten met CDAI < 150, hs-CRP < 5 mg/l en fecale calprotectine < 250 µg/g in week 4.
9. Het percentage patiënten met CDAI <150, hs-CRP <5 mg / L, SES-CD ≤ 4 en minstens een verlaging van 2 punten ten opzichte van baseline en geen subscore groter dan 1 in een individuele variabele en fecaal calprotectin <250 µg / g in Week 12.
10. Het percentage patiënten dat in week 12 een SES-CD ≤ 2 bereikt.
11. Het percentage patiënten met een klinische respons (daling van CDAI ≥ 70 punten ten opzichte van de baseline) in week 4.
12. Het percentage patiënten met een klinische respons (daling van CDAI ≥ 70 punten ten opzichte van baseline) in week 12.

13. Het percentage patiënten dat een klinische respons bereikt in IBDQ Darm

Symptoomdomein (verhoging van IBDQ darmsymptoom domeinscore  $\geq 8$ ) in week 4.

14. Het percentage patiënten dat een klinische respons bereikt in IBDQ Darm

Symptoomdomein (verhoging van IBDQ-darmsyndomein domeinscore  $\geq 8$ ) in week 12.

15. Het percentage patiënten dat reageert op het item IBDQ-vermoeidheid

(toename van IBDQ-vermoeidheidscore  $\geq 1$ ) in week 12.

Eindpunten voor het verkennende onderhoudsonderzoek:

- Percentage patiënten met endoscopische verbetering in week 12, dat in week 56 een endoscopische verbetering bereikt (SES-CD  $\leq 4$  met een afname van ten minste 2 punten ten opzichte van baseline en geen subscore hoger dan 1 in een van de individuele variabelen).
- Percentage patiënten met in week 56 een CDAI-waarde van  $< 150$  van de patiënten die in week 12 een CDAI-waarde van  $< 150$  hadden.

Alle andere werkzaamheids- en verkennende eindpunten worden niet geclassificeerd.

Zie het protocol voor een overzicht van verdere analyses.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Ziekte van Crohn omvat een spectrum van klinische en pathologische processen geopenbaard door focale asymmetrische, transmurale, en af en toe granulomateuze ontsteking die van invloed kan zijn op ieder segment van het maagdarmkanaal. Traditioneel is de therapie gericht op symptomatische verbetering en het

bereiken van klinische remissie.

Het is aangetoond dat patiënten met endoscopische bewijs van ulceratie van het maagdarmslijmvlies een verhoogd risico hebben op een meer gecompliceerd ziekteverloop. Het is daarom denkbaar dat er een ander doel van de therapie is namelijk verbetering van het darmslijmvlies zoals endoscopisch weergegeven, aangezien dit geassocieerd wordt met positieve klinische voordelen, met inbegrip hogere aantallen klinische remissie, minder ziekenhuisopnames en minder abdominale chirurgie.

Analyses gebaseerd op adalimumab serumconcentratie en de werkzaamheid bij week 4 gemeten met de Ziekte van Crohn activiteitsindex (CDAI) uitgevoerd met gegevens uit eerdere adalimumab inductie studies hebben aangetoond dat een grotere werkzaamheid bij Week 4 overeenkomt met een hogere dosering adalimumab. Om de kans te verbeteren op het bereiken van meer nauwkeurige eindpunten, zoals endoscopische verbetering van de darmslijmvlies, kan een intensievere behandeling met adalimumab noodzakelijk zijn.

## **Doel van het onderzoek**

De doelstelling van onderzoek M14-115 is het evalueren van de werkzaamheid en de veiligheid van hogere \*inductie- en onderhoudsdoseringsschema\*s bij patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn.

## **Onderzoeksopzet**

Het onderzoek kan tot 60 weken duren, en bestaat uit een screeningperiode (1 - 4 weken) en een 12 weken durend dubbelblind inductieonderzoek en een onderhoudsonderzoek van 44 weken. De screeningperiode kan indien nodig worden verlengd na overleg met en goedkeuring van de door AbbVie voor het onderzoek aangewezen arts (Study Designated Physician, SDP) voor patiënten die initiëring van profylactische anti-tuberculose- (tb) therapie nodig hebben, of in geval van externe, niet aan de patiënt gerelateerde omstandigheden (bijv. door vertraagde beschikbaarheid van screeningtestresultaten). Na 70 dagen vindt er tevens een follow-up telefoongesprek plaats met de patiënten die week 56 afmaken, of die voortijdig met het onderzoek stoppen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Onderzoeksproducten: adalimumab (40 mg/0,8 ml) Dubbelblinde inductie: Patiënten worden gerandomiseerd naar één van 2 dubbelblinde onderzoeksschema's voor adalimumab-inductie. Doseringen: (hoger inductieprogramma) 160 mg bij baseline, week 1, 2 en 3 en 40 mg in week 4, dan verder met 40 mg om de andere week tot week 12. Dubbelblind onderhoud: Patiënten krijgen één van twee dubbelblinde onderzoeksschema's voor adalimumab-onderhoud. Klinisch aangepast (CA) schema: Patiënten die naar het klinisch aangepaste schema worden gerandomiseerd, krijgen om de week 40 mg adalimumab, te beginnen in week 12. De adalimumab-dosis wordt in week 14 geëscaleerd naar elke week als

de CDAI  $\geq$  220 of hs-CRP  $\geq$  10 mg/l is (met gebruik van resultaten van het vorige of huidige bezoek), zoals getoond in de onderstaande tabel met criteria voor dosisaanpassing. De dosis van deze patiënten mogen ook worden geëscaleerd bij ongeplande bezoeken, die alleen mogen plaatsvinden in week 16, 18, 22, 24, 30, 32, 36, 38, 44, 46, 50, 52 en 54. Wanneer de dosis van patiënten met het klinisch aangepaste schema eenmaal is geëscaleerd, blijven ze de dosis van 40 mg ew krijgen. Bewakingsschema voor therapeutisch geneesmiddel (TDM): In week 14, 28 en 42 wordt de adalimumab-dosis bepaald voor patiënten die zijn gerandomiseerd naar het TDM-schema, aan de hand van de criteria voor dosisaanpassing in de onderstaande tabel. De doses worden bepaald op basis van geblindeerde serumconcentraties bij het vorige bezoek (respectievelijk week 12, 26 en 40), evenals de CDAI- en hs-CRP-waarden van het huidige of vorige bezoek. Patiënten die aan de criteria voldoen voor dosisescalatie in week 14, 28 of 42, krijgen iedere week 40 mg. Wijze van toediening: subcutaan (SC)

### **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 patiënt-jaren klinisch onderzoekservaring met adalimumab. De klinische studies bij volwassenen met de ziekte van Crohn hebben dit veiligheidsprofiel niet veranderd en toonden een positieve risico/baten-verhouding aan. Conditie die een risico kunnen inhouden specifiek voor patiënten met de ziekte van Crohn 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)

1. Mannen en vrouwen  $\geq 18$  en  $\leq 75$  jaar bij baseline.
2. Diagnose van de ziekte van Crohn in colon, ileocolon of ileum gedurende  $\geq 3$  maanden vóór de baseline en door endoscopie bevestigd tijdens de screeningperiode, of endoscopie die binnen 45 dagen vóór baseline is uitgevoerd, met uitsluiting van huidige infectie, dysplasie en/of maligniteit. Gepaste documentatie van de biopsieresultaten die stroken met de diagnose van CD, volgens de beoordeling van de onderzoeker, moet voorhanden zijn.
3. SES-CD (Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease)  $\geq 6$ , exclusief de aanwezigheid van vernauwende component, of SES-CD  $\geq 4$ , exclusief de aanwezigheid van vernauwende component, voor patiënten bij wie de ziekte beperkt is tot het ileum, op de endoscopie bij de screening of de endoscopie die binnen 45 dagen vóór baseline werd uitgevoerd, bevestigd door een centrale lezer.
4. CDAI (Crohn's Disease Activity Index)  $\geq 220$  en  $\leq 450$  bij de baseline ondanks gelijktijdige of voorgaande behandeling met een volwaardige en adequate behandeling, volgens de mening van de onderzoeker, van minstens een van de volgende middelen (orale corticosteroïden en/of immunosuppressiva of beide, zoals hieronder gedefinieerd):
  - De patiënt gebruikt orale corticosteroïden, exclusief budesonide:
    - o De dosis van de orale corticosteroïden moet  $\leq 40$  mg/dag zijn (prednison of een gelijkwaardig product);
    - Voor patiënten met een dosis  $> 10$  en  $\leq 40$  mg/dag, was de dosis stabiel gedurende minstens 7 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline.
    - Voor patiënten met een dosis  $\leq 10$  mg/dag, was de dosis stabiel gedurende minstens 10 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline.
  - De patiënt gebruikt orale budesonide:
    - o Dosis mag niet hoger zijn dan 9 mg/dag;
    - Voor patiënten met een dosis  $\geq 6$  mg/dag, was de dosis stabiel gedurende minstens 7 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline;

- Voor patiënten met een dosis < 6 mg/dag, was de dosis stabiel gedurende minstens 10 dagen vóór de baseline en liep de huidige steroïdekuur minstens 14 dagen vóór de baseline. of:

- Minstens een achtereenvolgende 42 dagen durende kuur van azathioprine, 6-MP of injecteerbaar MTX vóór de baseline, met een stabiele dosis gedurende minstens 28 dagen vóór de baseline van azathioprine  $\geq 1,5$  mg/kg/dag of 6-MP  $\geq 1$  mg/kg/dag (afgerond tot de dichtstbijzijnde verkrijgbare tablet- of halftabletformulering) of een gedocumenteerde 6-TGN-waarde van minstens 230 pmol/ $8 \times 10^8$  RBC om duidelijk te maken dat een therapeutisch niveau werd bereikt op het huidige doseringsschema, of MTX  $\geq 15$  mg/week (subcutaan [s.c.]/intramusculair [i.m.]) of een hoogste door de patiënt getolereerde dosis (bijv. wegens leukopenie, verhoogde leverenzymwaarden, misselijkheid) gedurende die tijd. . Opmerking: Als een patiënt zowel een hierboven vermeld oraal corticosteroïd als immunosuppressivum gebruikt, moeten BEIDE medicijnen aan de bovenstaande criteria voldoen.

Gebruik van oraal MTX is toegestaan tijdens het onderzoek (in een stabiele dosis gedurende 28 dagen vóór de baseline), maar een huidig of eerder gebruik van oraal MTX is niet voldoende voor inclusie in het onderzoek.

of:

- Gelijktijdige behandeling met orale corticosteroïden of immunosuppressiva (azathioprine, 6-MP of s.c./i.m. MTX) is niet vereist voor patiënten die op dit moment deze medicatie niet gebruiken en die het afgelopen jaar zijn behandeld en die bevestigde documentatie hebben van hun gebrek aan respons, of die gedurende afgelopen 5 jaar zijn behandeld en bevestigde documentatie hebben waarmee gebrek aan tolerantie wordt aangetoond.

5. De patiënt kan worden ingeschreven als deze eerder baat heeft gehad bij infliximab en met dat gebruik is gestopt wegens een daaropvolgend 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 aan de ziekte van Crohn 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). Bevestigde documentatie die wijst op een verlies van respons of een gebrek aan tolerantie zal vereist zijn.

6. De patiënt heeft bij de screening een negatieve tb-bepaling (inclusief een PPD-test of een QuantiFERON TB Gold-test [of gelijkwaardige test]) én een negatieve röntgenfoto van de borstkas (CXR - PA en zijaanzicht). Als de patiënt tekenen vertoont van een latente tb-infectie, moet de patiënt vóór de baseline gedurende minimaal 2 weken een continue profylaxe voor tb starten en voltooiën of documentatie hebben dat hij/zij een volledige profylactische kuur voor tb heeft voltooid.

7. 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 ovariëctomie 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. Voorbeelden van goedgekeurde methoden voor geboorteregeling die resulteren in een laag percentage mislukkingen (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien consequent gebruikt, zijn (zie plaatselijke geïnformeerde toestemming voor meer informatie):

- implantaten, prikpil, sommige spiraaltjes, intra uterinen hormoon vrijmakend systeem (IUS);

- seksuele onthouding (indien in overeenstemming met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de patiënt);
- een partner die vasectomie heeft ondergaan;
- hormonale anticonceptiva gedurende minstens 90 dagen vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Opmerking: Orale anticonceptiva op basis van enkel een lage dosis progestageen zoals 0,35 mg norethisteron en 0,5 mg lynestenol worden niet toereikend geacht.

8. De patiënt moet in staat en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om aan de vereisten van dit onderzoeksprotocol te voldoen.

9. De hoofdonderzoeker heeft vastgesteld dat de patiënt overigens in goede gezondheid verkeert op basis van het resultaat van medische voorgeschiedenis, laboratoriumprofiel, lichamelijk onderzoek, CXR en een elektrocardiogram (ecg) met 12 geleidedraden, uitgevoerd tijdens de screening.

10. De patiënt moet in staat en bereid zijn om zichzelf subcutane (s.c.) injecties toe te dienen of er is een geschikte persoon beschikbaar die de s.c. injecties kan geven.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Patiënt met een huidige diagnose van colitis ulcerosa (CU) of onbepaalde colitis.

2. Patiënt op azathioprine, 6-mercaptopurine (6-MP), methotrexaat (MTX) of een ander immunosuppressivum (bijv. 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 vóór de baseline met deze medicatie is gestopt.

3. Patiënt op orale aminosalicylaten die:

- niet minstens 28 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis van deze medicatie is geweest; of het gebruik van aminosalicylaten binnen 14 dagen vóór de baseline heeft gestopt.

4. Patiënt op orale corticosteroïden > 40 mg/dag (prednison of een gelijkwaardig product) of patiënt op budesonide > 9 mg/dag; of

- de patiënt gebruikt een oraal corticosteroïde (exclusief budesonide):  
o dosis > 10 mg/dag, maar is niet minstens 7 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis geweest; of

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

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

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

- Patiënt die budesonide gebruikt:

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

o dosis ≥ 6 mg/dag, maar heeft niet gedurende minstens 14 dagen vóór de baseline een

- huidige steroïdenkuur gehad; of
- o dosis < 6 mg/dag, maar is niet minstens 10 dagen vóór de baseline op een stabiele dosis geweest; of
  - o dosis < 6 mg/dag maar de huidige kuur heeft niet minstens 14 dagen geduurd vóór de baseline; of
- heeft gelijktijdig zowel orale budesonide als prednison (of een gelijkwaardig product) gebruikt, met uitzondering van inhalatoren.
5. Heeft intraveneuze corticosteroïden ontvangen binnen 14 dagen vóór de screening of tijdens de screeningperiode.
  6. De patiënt heeft chirurgische darmresecties ondergaan binnen de afgelopen 6 maanden of is van plan om op een gegeven moment een resectie te ondergaan terwijl hij/zij aan het onderzoek deelneemt.
  7. Patiënt met een symptomatische darmvernauwing.
  8. Patiënt met een abdominaal of perianaal abces.
  9. Patiënt met een stoma of ileoanale pouch.
  10. Patiënt met korte darmsyndroom.
  11. De patiënt heeft een ander therapeutisch klysma of zetpil gekregen dan vereist voor endoscopie binnen 14 dagen vóór de screening en/of tijdens de screeningperiode.
  12. Patiënt met voorafgaande blootstelling aan geneesmiddelen die een potentiële of bekende associatie hebben met progressieve multifocale leuko encefalopathie (PML) waaronder deelname aan een klinisch onderzoek van onderzoeksmiddelen die het witte-celtransport beïnvloeden (zoals natalizumab [Tysabri®], rituximab [Rituxan®], efalizumab [Raptiva®]). Een voorafgaande blootstelling aan om het even welk anti-TNF (tumornecrosefactor) middel met uitzondering van infliximab (met inbegrip van etanercept [Enbrel®], golimumab [Simponi®] of certolizumabpegol [Cimzia®]). Een voorafgaande blootstelling aan ustekinumab (Stelara®), tofacitinib (Xeljanz®) of vedolizumab (Entyvio®).
  13. Patiënt die een onderzoeksmiddel heeft ontvangen of onderzoeksprocedure heeft ondergaan binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden vóór de baseline, wat het langste is.
  14. Patiënt die eerder is behandeld met adalimumab of eerder heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek met adalimumab.
  15. De patiënt heeft ciclosporine, tacrolimus of mycofenolaatmofetil ontvangen binnen 60 dagen vóór de baseline.
  16. Patiënt die eerder stamceltransplantatie heeft ontvangen.
  17. Patiënt die eerder fecale bacteriële transplantatie heeft ontvangen.
  18. Patiënt die niet-steroïde ontstekingsremmende pijnstillers (NSAID's) heeft ontvangen binnen 14 dagen vóór de screening en tijdens het screeningbezoek, met uitzondering van aspirine ter preventie van hartinfacten, instabiele angina of tijdelijke beroertes (TIAs) or topicale NSAIDs in lage doseringen.
  19. Infectie(s) waarvoor behandeling met intraveneuze (i.v.) anti-infectiemiddelen nodig was binnen 30 dagen vóór het baselinebezoek of orale anti-infectiemiddelen voor infecties die geen verband houden met de ziekte van Crohn binnen 14 dagen vóór het baselinebezoek.
  20. Patiënten die aan de ziekte van Crohn gerelateerde antibiotica gebruiken en niet op een stabiele dosis zijn geweest gedurende minstens 28 dagen vóór de baseline. Patiënten die aan de ziekte van Crohn gerelateerde antibiotica gebruiken en met deze medicatie zijn gestopt binnen 28 dagen vóór de baseline zijn uitgesloten.
  21. Patiënt die op dit moment totale parenterale nutritie (TPN) krijgt of van plan is om op een gegeven moment tijdens het onderzoek TPN te krijgen.

22. Patiënt met positieve Clostridium difficile (C. difficile) toxine in ontlasting analyse tijdens de screeningperiode.
23. Laboratoriumanalyse en andere analyses voor de screening tonen een of meer van de volgende abnormale uitslagen:
- ASAT, ALAT  $> 1,75 \times$  boven limiet van het referentiebereik;
  - telling witte bloedcellen  $< 3,0 \times 10^9/l$ ;
  - elektrocardiogram (ecg) - met klinisch significante afwijkingen;
  - totaal bilirubine  $\geq 3$  mg/dl; behalve voor patiënten met geïsoleerde stijging van indirecte bilirubine met betrekking tot het syndroom van Gilbert;
  - serumcreatinine  $> 1,6$  mg/dl.
24. Bekende overgevoeligheid voor adalimumab of zijn hulpstoffen.
25. Patiënt die eerder infliximab heeft gebruikt:
- en op geen enkel moment klinisch had gereageerd (\*primaire non-responder\*), tenzij de patiënt een behandeling beperkende reactie vertoonde; of
  - die binnen 56 dagen vóór de baseline infliximab heeft gebruikt.
26. Eerder doorgemaakte demyelinisering (inclusief myelitis) of neurologische symptomen die demyelinisering suggereren.
27. Eerder doorgemaakte invasieve infectie (bijv. listeriose en histoplasmose) of hiv (humaan immunodeficiëntiesyndroom).
28. De patiënt heeft een actieve systemische virusinfectie of een actieve virusinfectie waardoor de patiënt volgens het klinische oordeel van de onderzoeker geen geschikte kandidaat is voor het onderzoek.
29. Patiënten met een positief resultaat voor het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) worden uitgesloten. Monsters die negatief zijn voor HBsAg worden getest op oppervlakteantilichamen (HBsAb) en kernantilichamen (HBcAb totaal). Voor patiënten met HBsAg (-), HBsAb (-) en HBcAb totaal (+) moet een kwalitatieve PCR-test voor HBV DNA worden uitgevoerd. Een PCR-resultaat voor HBV DNA dat voldoet aan de detectiegevoeligheid of deze overschrijdt, wordt uitgesloten.
- Voor patiënten met een negatieve HBsAg-test en tests met onderstaande resultaten, hoeft geen kwalitatieve PCR -test voor HBV DNA te worden uitgevoerd:
- HBcAb totaal (-) en HBsAb (-)
  - HBcAb totaal (-) en HBsAb (+)
  - HBcAb totaal (+) en HBsAb (+)
30. Chronische recidiverende infecties.
31. Patiënt met actieve tb.
32. Als de patiënt tekenen vertoont van een latente tb-infectie, moet er bewijs zijn dat deze vóór de baseline gedurende minimaal 2 weken een continue profylaxe voor tb heeft gestart en voltooid of deze documentatie hebben dat hij/zij een volledige profylactische kuur voor tb heeft voltooid.
33. Geschiedenis van matig tot ernstig congestief hartfalen (NYHA-categorie III of IV), recent CVA en een andere aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt in gevaar zou brengen bij deelname aan het onderzoek.
34. Patiënt met een eerder doorgemaakte dysplasie van het maagdarmkanaal, of bij wie dysplasie ontdekt is bij een biopsie die tijdens de endoscopie bij de screening is uitgevoerd of een endoscopie die binnen 45 dagen vóór baseline werd uitgevoerd.
35. Positieve zwangerschapstest bij de screening (serum) of bij

# Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 22-01-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 15                    |
| 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:              | 22-04-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-09-2014         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-11-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-01-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-11-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-01-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-06-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-08-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-10-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-09-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-11-2017         |
| 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:              | 21-12-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-03-2019         |
| 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            | EUCTR2013-001746-33-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02065570            |
| CCMO               | NL47319.018.14         |

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-01-2018

Datum resultaten gemeld: 21-01-2021

**Datum eerste publicatie onderzoek**

20-01-2021