

Samenvatting van de resultaten van het klinische onderzoek

Voor leken



Een onderzoek om te leren hoe effectief en veilig hogere doses van het onderzoeksgeneesmiddel adalimumab zijn voor patiënten met colitis ulcerosa

Algehele samenvatting

- Colitis ulcerosa (UC) is een langdurige ziekte van de darm die ontstekingen van de dikke darm veroorzaakt.
- De symptomen verschillen van persoon tot persoon en kunnen in de loop van de tijd veranderen in ernst. Een toename van de ernst wordt een opflakking genoemd.
- De reden waarom mensen atopische dermatitis hebben is onbekend, maar wetenschappers denken dat het wordt veroorzaakt door een combinatie van redenen, zoals genetica en de immuunrespons van het lichaam.
- In dit onderzoek testten onderzoeksartsen (onderzoekers) een geneesmiddel met de naam adalimumab bij patiënten die werden behandeld voor colitis ulcerosa.
- Het onderzoek bestond uit twee delen. 952 patiënten namen deel aan deel 1. 846 patiënten namen deel aan deel 2.
- Het belangrijkste doel van het onderzoek was om te zien hoe de patiënten reageerden op verschillende doses van het onderzoeksgeneesmiddel adalimumab na 8 weken (deel 1) en 44 weken (deel 2) van behandeling.
- De reactie op de behandeling was gebaseerd op vier categorieën (een volledige Mayo-score): frequentie van stoelgang, rectale bloeding, endoscopische beoordeling (een lange flexibele buis wordt in het rectum ingebracht met een kleine videocamera waarmee de arts de binnenkant van het lichaam kan bekijken) en beoordeling door de onderzoeksarts.
- De vaakst voorkomende bijwerkingen in deel 1 waren nasofaryngitis (gewone verkoudheid), roodheid op de injectieplaats en koorts.
- De vaakst voorkomende bijwerkingen in deel 2 waren maagdarfstelselaandoeningen, infecties en parasitaire aandoeningen.
- De resultaten van dit onderzoek kunnen worden gebruikt door onderzoekers voor de verdere ontwikkeling van dit geneesmiddel.
- Als u deelnam aan dit onderzoek en vragen hebt over uw persoonlijke zorg, neem dan contact op met de onderzoeksarts of het personeel van uw onderzoekscentrum.

1. Algemene informatie over het onderzoek

1.1 Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?



Onderzoekers zijn op zoek naar een betere manier om colitis ulcerosa te behandelen. Colitis ulcerosa is een inflammatoire darmziekte die kan leiden tot verschillende symptomen waaronder urgente of frequentere stoelgang, buikpijn en krampen, en diarree. De symptomen kunnen van patiënt tot patiënt verschillen.

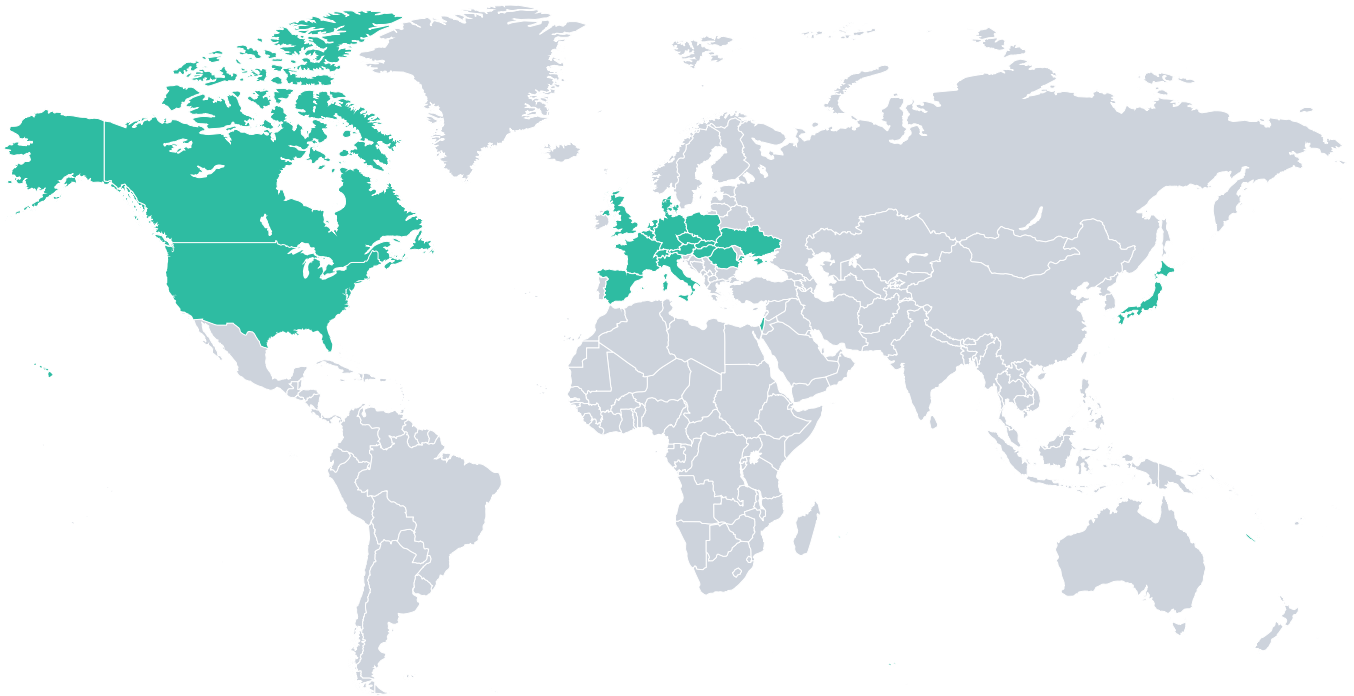
De geneesmiddelen die worden gebruikt om colitis ulcerosa te behandelen, werken niet voor alle patiënten hetzelfde. De symptomen verbeteren niet voor sommige patiënten die worden behandeld. Daarom zijn onderzoekers op zoek naar verschillende geneesmiddelen om de ziekte te behandelen.

In dit onderzoek gebruikten de onderzoeksartsen een geneesmiddel met de naam adalimumab. Onderzoekers hebben dit geneesmiddel getest in veel onderzoeken met mensen met verschillende ontstekingsziekten. Adalimumab werkt om controle uit te oefenen op de activiteit van het immuunsysteem voor patiënten met inflammatoire aandoeningen en is momenteel goedgekeurd voor de behandeling van matige tot ernstige colitis ulcerosa in de standaarddosis die in dit onderzoek wordt gebruikt. Het belangrijkste doel van het onderzoek was om te onderzoeken of het veilig en effectief was voor patiënten om een hogere dosis adalimumab te nemen dan de momenteel goedgekeurde en of er ongewenste bijwerkingen optraden.

Dit onderzoek was een fase 3-onderzoek. In fase 3-onderzoeken worden mogelijke nieuwe behandelingen getest bij een groot aantal patiënten met een ziekte. Dit onderzoek was 'dubbelblind', wat wil zeggen dat de patiënten en de onderzoeksartsen niet wisten wie welke dosis onderzoeksmiddel (adalimumab of placebo) kregen. Dit zorgde ervoor dat de onderzoeksresultaten niet werden beïnvloed. Er werd onderzoek gedaan naar de voordelen van het onderzoeksgeneesmiddel toegediend in de standaard goedgekeurde dosis in vergelijking met een hogere dosis bij patiënten die geen verbetering ondervonden op andere behandeling. De onderzoeksartsen keken ook naar bijwerkingen die patiënten mogelijk hebben gehad na start van de behandeling met adalimumab.

1.2 Wanneer en waar werd het onderzoek uitgevoerd?

Dit onderzoek vond plaats van maart 2014 tot november 2019 in de volgende landen: Oostenrijk, België, Canada, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Hongarije, Israël, Italië, Japan, Nederland, Polen, Roemenië, Slowakije, Spanje, Zwitserland, Oekraïne, Verenigd Koninkrijk, en de Verenigde Staten.



2. Welke patiënten werden opgenomen in dit onderzoek?

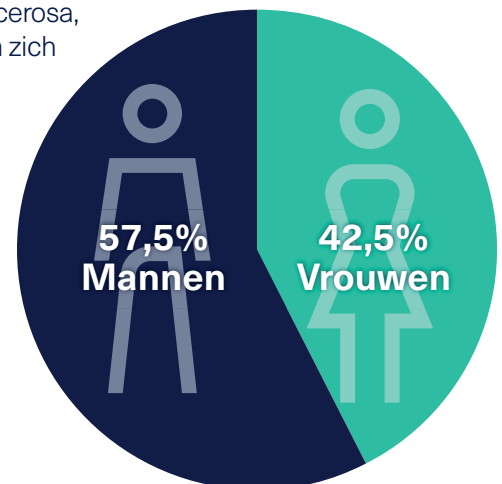
Dit onderzoek omvatte twee delen, deel 1 (Inductie) en deel 2 (Onderhoud). Inductie is de eerste ronde van de behandeling die erop is gericht hun symptomen te verbeteren en te zorgen dat patiënten zich beter voelen. Na de inductiebehandeling, gingen patiënten door in het onderzoek op onderhoudsbehandeling om de symptomen onder controle te houden en te proberen te voorkomen dat de symptomen verergerden.

In totaal hebben 952 volwassen colitis-ulcerosapatiënten deelgenomen aan het onderzoek. Van de 952 patiënten hebben 846 deel 1 voltooid en zijn doorgegaan naar deel 2. 572 patiënten hebben vervolgens deel 2 voltooid.

In totaal hebben 380 patiënten het onderzoek niet voltooid: 193 patiënten stopten met het onderzoek vanwege het uitblijven van verbetering van de colitis ulcerosa, 90 patiënten stopten vanwege bijwerkingen, 31 patiënten kozen ervoor om zich uit het onderzoek terug te trekken, 23 stopten om een andere behandeling voor colitis ulcerosa te ondergaan, 8 patiënten stopten omdat ze niet aan de onderzoeksvereisten voldeden, 7 patiënten waren onbereikbaar voor opvolging (patiënt kwam niet terug om door te gaan met de behandeling of tests) en 28 patiënten verlieten het onderzoek om andere redenen.

Volwassen deelnemers met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en huidige diagnose van actieve colitis ulcerosa, zelfs terwijl zij onder behandeling zijn voor colitis ulcerosa of die behandeling onlangs hebben afgerond, zijn opgenomen in het onderzoek.

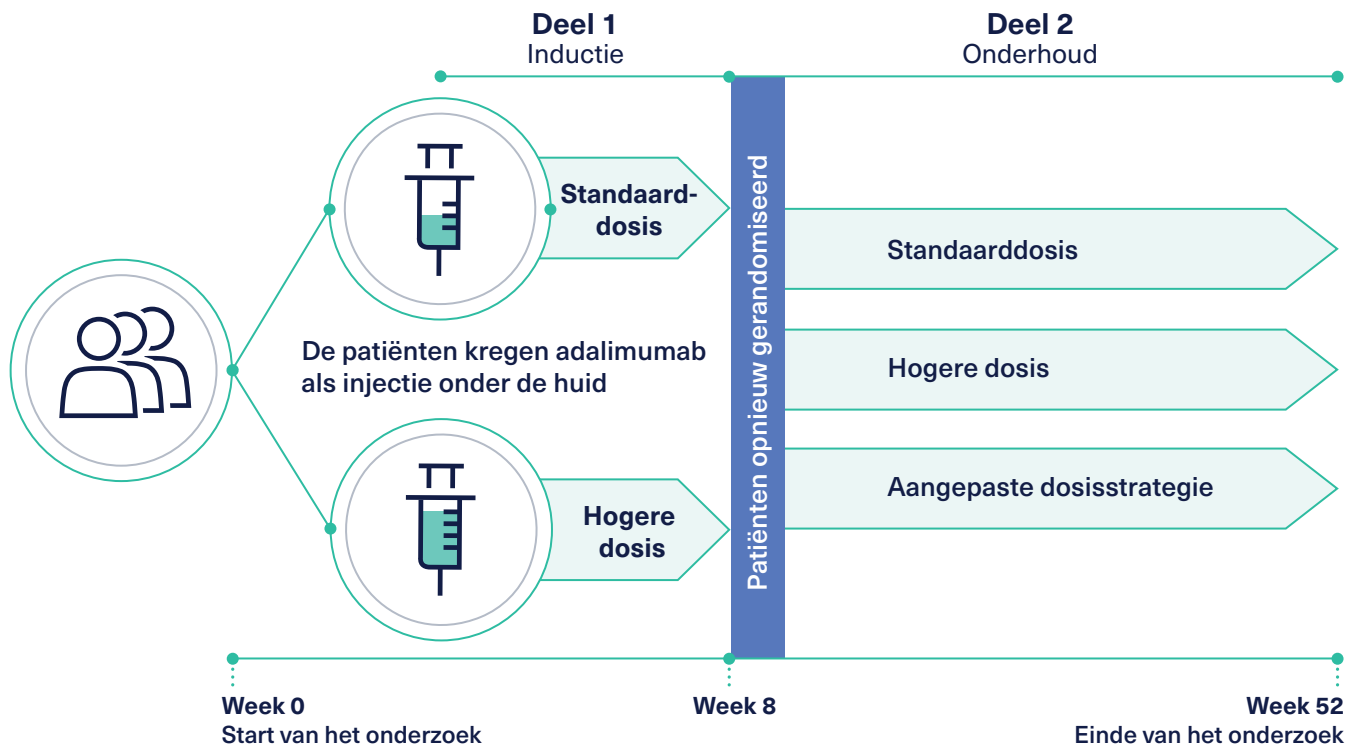
Er waren meer mannen (57,5%) dan vrouwen (42,5%) in het onderzoek en de leeftijd varieerde van 18 tot 75 jaar.



3. Welke geneesmiddelen werden bestudeerd?

Het geneesmiddel in dit onderzoek heeft de naam adalimumab. Het onderzoek werd verdeeld in 2 delen. In deel 1 (inductie) werden in het onderzoek twee verschillende doses van het geneesmiddel onderzocht, de standaard goedgekeurde dosis voor colitis ulcerosa en een hogere dosis. In deel 2 (onderhoud), werden in het onderzoek de standaard goedgekeurde dosis voor colitis ulcerosa, een hogere dosis, en een aangepaste dosisstrategiegroep die begint bij de standaard goedgekeurde dosis en kan worden verhoogd tot de hogere dosis als de patiënt voldoet aan bepaalde onderzoekscriteria.

In het onderstaande diagram wordt getoond hoe het onderzoek werd georganiseerd.



Aan het begin van het onderzoek werd een computerprogramma gebruikt voor het willekeurig (bij toeval) plaatsen van de patiënten in 1 van 2 groepen. Dit proces heet 'randomisatie', wat helpt bij het gelijkmaken van de groepen en de verschillen tussen de groepen vermindert. Randomisatie maakt het zo nauwkeurig mogelijk vergelijken van de resultaten van elke behandeling mogelijk. Noch de patiënten noch de onderzoeksartsen wisten welke dosis van het onderzoeksgeneesmiddel werd gegeven.

De onderzoeksartsen gaven de patiënten verschillende doses van het geneesmiddel, afhankelijk van in welke groep ze zaten. De geneesmiddelen werden gegeven aan patiënten via een injectie onder de huid met behulp van een injectiespuit.

Na 8 weken behandeling werden de patiënten die deel 1 hadden afgerond (inductie) door een computerprogramma opnieuw gerandomiseerd aan nieuwe groepen om door te gaan met de behandeling voor nog 44 weken in deel 2 (onderhoud).

De patiënten en artsen wisten nog steeds niet welke dosis van het onderzoeksgeneesmiddel werd gegeven.



4. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische voorvallen die optreden tijdens een onderzoek. Ze kunnen wel of niet worden veroorzaakt door de behandeling in het onderzoek.

Een bijwerking is ernstig als deze leidt tot overlijden, levensbedreigend is, ertoe leidt dat een patiënt in het ziekenhuis wordt opgenomen, een patiënt voor een lange tijd in het ziekenhuis houdt of de bijwerking langdurige invaliditeit veroorzaakt.

Gerelateerde bijwerkingen zijn bijwerkingen waarvan de onderzoeksarts op zijn minst dacht dat ze mogelijk verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel.

Tijdens het onderzoek kreeg ongeveer 4,3% van de patiënten (41 patiënten) in deel 1 en 12,2% van de patiënten (103 patiënten) in deel 2 ernstige bijwerkingen. Van deze patiënten was het totale aantal patiënten dat ernstige bijwerkingen had, waarvan de onderzoeksarts beoordeelde dat die op zijn minst mogelijk verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel 0,4% (4 patiënten) in deel 1 en 2,6% (22 patiënten) in deel 2.

5 patiënten overleden tijdens het onderzoek; 1 patiënt overleed in deel 1 aan een hartaanval en 4 patiënten in deel 2. 1 patiënt overleed aan longembolie (verstopping van een bloedvat in de long), 1 patiënt overleed door slokdarmkanker, 1 patiënt overleed door longkanker, en 1 patiënt overleed aan ernstige longontsteking met verstopping van een arterie in de long. Geen van de sterfgevallen werd door de onderzoeksarts beoordeeld als mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel.

In het hele onderzoek hadden patiënten die hogere doses namen niet per se meer bijwerkingen. Dit betekent dat er geen verband was tussen de dosis en het aantal bijwerkingen dat patiënten hadden.

De tabel op de volgende pagina toont informatie over de gerelateerde ernstige bijwerkingen die patiënten die aan het onderzoek deelnamen hadden.

	Deel 1: Inductie		Deel 2: Onderhoud		
	Adalimumab standaarddosis (379 patiënten)	Adalimumab hogere dosis (573 patiënten)	Adalimumab standaarddosis (345 patiënten)	Adalimumab hogere dosis (350 patiënten)	Adalimumab aangepaste dosisstrategie (151 patiënten)
Aantal patiënten met gerelateerde ernstige bijwerkingen	3 (0,8% van de patiënten)	1 (0,2% van de patiënten)	9 (2,6% van de patiënten)	9 (2,6% van de patiënten)	4 (2,6% van de patiënten)
• Bloed- en lymfekliersysteem- aandoeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	2 (0,6% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)
• Oogaandoeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)
• Maagdarmsstelsel- aandoeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	2 (0,6% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	1 (0,7% van de patiënten)
• Infecties	2 (0,5% van de patiënten)	1 (0,2% van de patiënten)	3 (0,9% van de patiënten)	2 (0,6% van de patiënten)	1 (0,7% van de patiënten)
• Onderzoeken (afwijkende bloedtests)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)
• Nier- en urineweg- aandoeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,7% van de patiënten)
• Spier-, skeletstelsel- of weefselaan- doeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)
• Zenuwstelsel- aandoeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	1 (0,7% van de patiënten)
• Ademhalings- (luchtweg-) / borst- kasaandoeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)
• Huid- en weefsel- aandoeningen	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	1 (0,7% van de patiënten)
• Tumoren (niet- kankerachtige, kanker, waaronder cysten en poliepen)	1 (0,3% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	1 (0,3% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)

De tabel hieronder toont patiënten die met de behandeling stopten, vanwege gerelateerde ernstige bijwerkingen en eventuele gerelateerde ernstige bijwerkingen die hebben geleid tot de dood.

	Deel 1: Inductie		Deel 2: Onderhoud		
	Adalimumab standaarddosis (379 patiënten)	Adalimumab hogere dosis (573 patiënten)	Adalimumab standaarddosis (345 patiënten)	Adalimumab hogere dosis (350 patiënten)	Adalimumab aangepaste dosisstrategie (151 patiënten)
Aantal patiënten dat met het onderzoeksgeneesmiddel stopte vanwege gerelateerde bijwerkingen	4 (1,1% van de patiënten)	11 (1,9% van de patiënten)	12 (3,5% van de patiënten)	16 (4,6% van de patiënten)	7 (4,6% van de patiënten)
Redenen voor het stoppen	Kanker van de huid, herpes, roodheid van de injectieplaats, psoriasisforme dermatitis (huidaandoening die vergelijkbaar is met psoriasis)	Angio-oedeem (zwellung van de huid), koude rillingen, clostridium difficile (bacteriën die kunnen leiden tot diarree en colitis), diarree, eczeem, overgevoeligheid, injectieplaatsovergevoeligheid, pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, jeuk, longontsteking, tuberculose, verergering van colitis ulcerosa	Verhoogd kreatinine in het bloed (afvalproduct van de spieren in het bloed), clostridium difficile, verminderde aantal neutrofielen (witte bloedcel) telling, ziekte van de lever en de galwegen, erytheem (roodheid van de huid) en toegenomen leverenzymen (wijst op een ontsteking of beschadiging van de lever), leukopenie (laag aantal witte bloedcellen), lineaire IgA-ziekte (blaarvorming op de huid), myositis (ontsteking van de spieren), nefrotisch syndroom (nierstoornis die zorgt voor teveel eiwit in de urine), optische atrofie (zenuwbeschadiging in het oog), zwelling in de omgeving van de injectieplaats, trombocytose (laag aantal bloedplaatjes), verergering van colitis ulcerosa	Artralgie (gewrichtspijn), duizeligheid, ooglidptosis (hangend ooglid), fibromatose (wekedelentumoren), onprettig gevoel in het hoofd, hypesthesie (gevoelloosheid van de huid), leukopenie, lupusachtig syndroom, mononeuropathie (schade aan een zenuw die pijn, verlies van beweging of gevoelloosheid), pijn in ledematen, paresthesie (een gevoel van prikkende spelden en naalden), acute pyelonefritis (bacteriële infectie die ontsteking van de nieren) veroorzaakt, huiduitslag, subcorneale pustulaire dermatose (huidziekte waar met pusgevulde puistjes of blaren op de bovenste laag van de huid worden gevormd), tonsillitis (ontsteking van de amandelen die keelpijn veroorzaken), tuberculose, verergering van colitis ulcerosa	Chronische inflammatoire demyeliniserende pemfigoïde (zeldzame auto-immuunziekte die blaarvorming en huiduitslag veroorzaakt), laag aantal witte bloedcellen, longontsteking, polyradiculoneuropathie (een zich langzaam ontwikkelende immuunsysteemziekte die symptomen veroorzaakt zoals geleidelijke verzwakking of veranderingen in gewaarwording in armen of benen), huiduitslag, sepsis (extreme reactie van het lichaam op een infectie), verergering van colitis ulcerosa
Aantal gerelateerde bijwerkingen die leidden tot overlijden	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)	0 (0,0% van de patiënten)

Tijdens het onderzoek kreeg ongeveer 53% van de patiënten (505 patiënten) in deel 1 en 72,8% van de patiënten (616 patiënten) in deel 2 ernstige bijwerkingen. Het totaal aantal patiënten met bijwerkingen die door de onderzoeksarts werden beschouwd als mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel was 24,4% (232 patiënten in deel 1 en 30,1% (255 patiënten) in deel 2.

In de tabel hieronder wordt informatie getoond over de vaak voorkomende gerelateerde bijwerkingen (bij ten minste 4 of meer patiënten) in dit onderzoek.

	Deel 1: Inductie		Deel 2: Onderhoud		
	Adalimumab standaarddosis (379 patiënten)	Adalimumab hogere dosis (573 patiënten)	Adalimumab standaarddosis (345 patiënten)	Adalimumab hogere dosis (350 patiënten)	Adalimumab aangepaste dosisstrategie (151 patiënten)
Aantal patiënten met ten minste één gerelateerde bijwerking	83 (21,9% van de patiënten)	149 (26,0% van de patiënten)	89 (25,8% van de patiënten)	117 (33,4% van de patiënten)	49 (32,5% van de patiënten)

Vaak voorkomende gerelateerde bijwerkingen

Gerelateerde bijwerkingen die optraden bij ten minste 4 patiënten)

Hoesten, het koud hebben, haaruitval, hoofdpijn, gewrichtspijn, misselijkheid, huiduitslag

Gewone verkoudheid, hoest, duizeligheid, kouwelijkheid, haaruitval, hoofdpijn, jeukerig gevoel op de plaats van injectie, jeuk, pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, roodheid op injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, gewrichtspijn, misselijkheid, orofaryngeale pijn (pijn in de keel direct achter de tong), uitslag, roodheid van de huid, braken

Gewone verkoudheid, gewrichtspijn, huiduitslag, infectie van de bovenste luchtwegen

Asthenie (fysieke zwakte of gebrek aan energie), gewone verkoudheid, hoesten, eczeem, griep, haaruitval, hoofdpijn, verhoogde aspartaatamino-transferase (AST) test (kan leverziekte of -letsel aantonen), jeuk, gewrichtspijn, huiduitslag, infectie van de bovenste luchtwegen, verergering van UC

Gewone verkoudheid, hypertransaminasemia (hoog niveau van bepaalde leverenzymen in het bloed), huiduitslag

5. Wat waren de algemene resultaten van het onderzoek?

Het onderzoek werd voltooid zoals gepland. Het belangrijkste doel van het onderzoek was om te zien hoe de patiënten reageren op verschillende doses van adalimumab na 8 weken (deel 1) en 44 weken (deel 2) van behandeling. De reactie op de behandeling (klinische remissie) was gebaseerd op een scoringssysteem genaamd volledige Mayo-score dat vier categorieën bekijkt: frequentie van stoelgang, rectaal bloeden, endoscopische beoordeling (een lange flexibele buis wordt in het rectum ingebracht en een kleine videocamera maakt het mogelijk video's en foto's te maken voor beoordeling) en beoordeling door de onderzoeksarts.

In deel 1 toonden de onderzoeksresultaten aan dat de standaard en hogere doses ongeveer gelijk waren in het aantal patiënten dat klinische remissie bereikte na 8 weken behandeling. 11,6% van de patiënten die de standaard dosis kregen (44 patiënten) en 13,8% van de patiënten die de hogere dosis kregen (79 patiënten) bereikten klinische remissie in week 8.

In deel 2 keek het onderzoek naar de patiënten die klinische remissie bereikten aan het einde van deel 1 om te zien hoeveel van deze patiënten klinische remissie hadden aan het einde van deel 2. Ze ontdekten dat meer patiënten die de hogere dosis kregen klinische remissie bereikten in week 52 dan de patiënten die de standaarddosis kregen of patiënten in de groep met aangepaste dosisstrategie. 52% van de patiënten die de hogere dosis (91 patiënten) kregen vergeleken met 41,7% van de patiënten die de standaarddosis kregen (91 patiënten) en 36,5% van de patiënten in de groep met aangepaste dosisstrategie (27 patiënten) hadden nog steeds klinische remissie in week 52.

Het aantal en de frequentie van bijwerkingen in de doseringsgroepen waren als verwacht bij patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa behandeld met adalimumab. Een hogere dosis adalimumab gaf patiënten niet meer bijwerkingen dan in de standaard- of de aangepaste-doseringgroep.

6. Hoe heeft het onderzoek patiënten en onderzoekers geholpen?

Dit onderzoek toonde aan dat adalimumab veilig en effectief blijft voor patiënten met colitis ulcerosa. Het liet zien dat klinische remissie is ongeveer gelijk bij patiënten die hogere dosis en die die standaarddoses kregen tijdens het inductiegedeelte van de behandeling, maar dat de hogere doses effectiever zijn in het bereiken van klinische remissie in het onderhoudsgedeelte van de behandeling in vergelijking met de standaarddosis en de groep met aangepaste dosisstrategie.

Deze samenvatting toont alleen de resultaten van dit onderzoek, die kunnen verschillen van de resultaten van andere onderzoeken.

7. Zijn er plannen voor toekomstige onderzoeken?

Er lopen meerdere adalimumab-onderzoeken voor een groot aantal aandoeningen.

8. Wie heeft dit onderzoek gesponsord?

Dit onderzoek werd gesponsord door AbbVie. Deze samenvatting werd door een patiënten belangengroep beoordeeld op leesbaarheid.

9. Waar kan ik meer informatie vinden over dit onderzoek?

Naam onderzoek	Een dubbelblind, gerandomiseerd, multicentrisch onderzoek van hogere versus standaard doseringen adalimumab voor inductie- en onderhoudstherapie bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Higher Versus Standard Adalimumab Dosing Regimens for Induction and Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis)
Protocolnummer	M14-033
Clinicaltrials.gov	NCT02065622 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065622?term=M14-033&draw=2&rank=1
EudraCT	2013-001682-16 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001682-16
Sponsor van het onderzoek	AbbVie Telefoon: (800) 633-9110 E-mail: abbvieclinicaltrials@abbvie.com

Hartelijk dank

AbbVie wil alle deelnemers bedanken voor hun tijd en moeite die besteed werd om dit onderzoek mogelijk te maken.

Deelnemers aan klinische onderzoeken helpen om de wetenschap te bevorderen!

