

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase II-onderzoek naar de optimale dosering van subcutaan toegediend atacicept bij proefpersonen met reumatoïde artritis en onvoldoende respons op behandeling met een TNF-alfa-antagonist

Gepubliceerd: 16-11-2006 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Dit wetenschappelijke onderzoek heeft tot doel de werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van atacicept te beoordelen bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die onvoldoende respons vertonen op andere behandeling(en). Verder wordt in dit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30206

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase II onderzoek naar de optimale dosering van atacicept in RA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Serono

Overige ondersteuning: Serono International; 15 Chemin des Mines; 1202 Geneva; Switzerland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-B cell therapie, APRIL, BLYS, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het deel van de proefpersonen dat in week 26 een ACR20-respons (gedefinieerd als een vermindering van 20% van de ziekteactiviteit) heeft bereikt.

Secundaire uitkomstmaten

* Het deel van de proefpersonen dat in week 26 een ACR50- respectievelijk

ACR70-respons heeft bereikt.

* Het deel van de proefpersonen dat in week 16 een ACR20-, ACR50-

respectievelijk ACR70-respons heeft bereikt.

* Veranderingen in ACR-scores in de loop van de tijd.

* Veranderingen in de ACR-criteria van baseline tot week 16 en week 26.

* Verandering van baseline tot week 26 in:

o DAS28 en DAS28 CRP;

o Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (HAQ DI);

o subscores van de Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36).

- * Het deel van de proefpersonen dat in week 26 een DAS28 van 3,2 of minder heeft bereikt.
- * Het deel van de proefpersonen dat in week 26 een DAS28 van 2,6 of minder heeft bereikt.
- * Het deel van de proefpersonen met een verbetering in DAS28 van ten minste 1,2 van baseline tot week 26.
- * De proportie proefpersonen met een verbetering in de HAQ Disability Index van ten minste 0,3 van baseline tot week 26.

Veiligheidseindpunten:

- * Aard, incidentie en ernst van ongewenste voorvallen en lokale reacties op de injectieplaats.
- * Veranderingen in vitale functies, ECG, standaardlaboratoriumparameters en antistoffen tegen pneumokokken, difterie en tetanus.
- * Vorming van antistoffen tegen atacicept.

Overige eindpunten:

- * Spiegel van vrij BLYS en vrij APRIL bij baseline (vóór dosistoediening).
- * PK-profielen van vrij BLYS en vrij APRIL (afhankelijk van de beschikbaarheid van de juiste tests voor postbaselinemonsters), vrij atacicept, totaal atacicept (vrij atacicept + atacicept-BLYS-complex), atacicept-BLYS-complex en atacicept-APRIL-complex.
- * Veranderingen in de tijd in de spiegels van de volgende biomarkers: ESR, CRP, IgG, IgM, IgA, IgM-, IgG- en IgA-reumafactor (RF), antistoffen tegen cyclisch gecitrullineerd peptide (anti-CCP-antistoffen) en ziektegerelateerde cytokinen (monsters voor cytokinenbepaling dienen te worden geanalyseerd als verwacht

wordt dat de resultaten van nut kunnen zijn voor de verdere ontwikkeling van atacicept).

* Veranderingen in de tijd in B-celsubsets, T-cellen, NK-cellen en monocysten.

* Farmacogenetica (monsters afgenomen bij proefpersonen die hiervoor toestemming hebben verleend, worden na afronding van het onderzoek alleen geanalyseerd als wordt verwacht dat deze analyses van nut kunnen zijn voor de verdere ontwikkeling van atacicept):

o genexpressieprofilering bij baseline en in week 26;

o genotypering;

o sequencing van het BLYS-, APRIL-, BAFF R-, TACI- en BCMA-gen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis is een chronische ontstekingsziekte van de gewrichten met onbekende oorzaak. Bepaalde mechanismen die tot gewrichtsontsteking leiden, worden steeds beter begrepen en uit wetenschappelijk onderzoek naar reumatoïde artritis blijkt dat B cellen een belangrijke rol spelen bij het onderhouden (en mogelijk het ontstaan) van de ontstekingsactiviteit in het weefsel van de gewrichten (synovium). Het remmen van deze B cel populatie zou een gunstig effect op dit ontstekingsproces kunnen hebben, met uiteindelijk vermindering van de ontstekingsactiviteit, pijn, zwelling en destructie van de gewrichten. Atacicept, een recombinant eiwit die twee factoren (BLYS en APRIL) die zorgen voor de uitrijping van B cellen in het beenmerg remt, zou een rol kunnen spelen in het onder controle houden van gewrichtsontsteking.

Doel van het onderzoek

Dit wetenschappelijke onderzoek heeft tot doel de werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van atacicept te beoordelen bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die onvoldoende respons vertonen op andere behandeling(en). Verder wordt in dit onderzoek gemeten welke effecten atacicept heeft op bepaalde bloedwaarden die de activiteit van de aandoening weerspiegelen. In dit onderzoek wordt ook gekeken naar de mogelijke effecten

van atacicept op de progressie van de aandoening.

Onderzoeksopzet

In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, in parallelle groepen uitgevoerde, multicentrisch, prospectieve doseringsonderzoek zullen ten minste 288 evalueerbare proefpersonen worden opgenomen die reumafactor-positieve actieve reumatoïde artritis hebben en bij wie behandeling met een TNF-alfa-antagonist (zie hierna) niet is aangeslagen.

De screening wordt binnen 28 dagen voor de eerste dosis uitgevoerd. Nadat de proefpersonen schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben verleend en is vastgesteld dat zij voor deelname aan het onderzoek in aanmerking komen, worden de proefpersonen in een verhouding van 1:1:1:1 gerandomiseerd ingedeeld in een groep die een van de drie doseringen atacicept of placebo ontvangt in de vorm van subcutane injecties.

De proefpersonen worden beoordeeld vóór dosistoediening op onderzoeksdag 1 (OD 1, gedefinieerd als de dag van randomisatie en eerste toediening van het onderzoeksproduct) en vervolgens op dag 8 en 22 en aan het begin van week 8, 12, 16, 20 en 26. Een laatste follow-upbezoek zal plaatsvinden in week 38, 13 weken na de laatste dosis.

Bij een deel van de proefpersonen in bepaalde West-Europese centra zullen flowcytometrische analyses van B-celsubsets, T-cellen, NK-cellen en monocytën in perifeer bloed worden uitgevoerd om de effecten van atacicept op deze celpopulaties te bepalen. Bij deze proefpersonen (24 uit elke behandelgroep, inclusief placebo) vindt ook monsterafname voor farmacokinetische analyse plaats. Alle proefpersonen in de deelnemende centra verlenen toestemming voor deze procedures; bij welke proefpersonen de procedures worden uitgevoerd, wordt bepaald door de centrale randomisatiedienst van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling bestaat uit een oplaadperiode van 4 weken, waarin de toegewezen dosis tweemaal per week wordt toegediend, direct gevolgd door een onderhoudsperiode van 21 weken, waarin de toegewezen dosis eenmaal per week wordt toegediend. Dus: > Groep 1: atacicept 25 mg tweemaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door atacicept 25 mg eenmaal per week gedurende 21 weken. > Groep 2: atacicept 75 mg tweemaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door atacicept 75 mg eenmaal per week gedurende 21 weken. > Groep 3: atacicept 150 mg tweemaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door atacicept 150 mg eenmaal per week gedurende 21 weken. > Groep 4: placebo tweemaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door placebo eenmaal per week gedurende 21 weken

Inschatting van belasting en risico

De duur van het onderzoek is als volgt: screeningsperiode van 1 tot 4 weken voorafgaand aan dosistoediening; behandelingsperiode van 25 weken; follow-upperiode van 13 weken. In totaal worden er 10 visites afgelegd.

Het screeningsbezoek kan meer dan 2 uur in beslag nemen, maar daarna hoeft elk bezoek niet langer dan 1 uur te duren. Tijdens het screeningsbezoek worden demografische gegevens, volledige medische voorgeschiedenis en ziektegeschiedenis, geneesmiddelenhistorie en gegevens over operaties en procedures verzameld en wordt een röntgenfoto van de borstkas gemaakt. Tijdens de 10 bezoeken worden bloed- en urinemonsters afgenomen: screening, studiedag 1, studiedag 8, studiedag 22, week 8, 12, 16, 20, 26 en het laatste follow-up bezoek. Bij een deel van de proefpersonen in bepaalde West-Europese centra zullen flowcytometrische analyses van B-celsubsets, T-cellen, NK-cellen en monocytën in perifere bloed worden uitgevoerd om de effecten van atacicept op deze celpopulaties te bepalen. Bij deze proefpersonen (24 uit elke behandelgroep, inclusief placebo) vindt ook monsterafname voor farmacokinetische analyse plaats. Alle proefpersonen in de deelnemende centra verlenen toestemming voor deze procedures; bij welke proefpersonen de procedures worden uitgevoerd, wordt bepaald door de centrale randomisatiedienst van het onderzoek. Een standaard-ECG wordt uitgevoerd tijdens de screening, op studiedag 1, studiedag 8 en studiedag 22, in week 8, 12, 16, 20 en 26 en tijdens het laatste follow-upbezoek. De activiteit van de aandoening wordt bepaald tijdens de screening, op studiedag 1, studiedag 8 en studiedag 22, in week 8, 12, 16, 20 en 26 en tijdens het laatste follow-upbezoek. Vragenlijst over kwaliteit van leven (SF-36): op studiedag 1 en in week 26. Lichamelijk onderzoek zal plaatsvinden tijdens de screening, op studiedag 1, tijdens het laatste follow-upbezoek en indien de normale klinische zorg dit vereist. Bij vrouwelijke proefpersonen zal een zwangerschapstest in urine worden uitgevoerd tijdens de screening, op studiedag 1 en studiedag 22, in week 8, 12, 16, 20 en 26 en tijdens het laatste follow-upbezoek. Optionele farmacogenomische bloedmonsters worden op studiedag 1 en in week 26 afgenomen, hiervoor is een separaat patiënten informatie formulier en toestemmingsformulier beschikbaar. Om de risico's zo laag mogelijk te houden zullen de standaard procedures die voor de gebruikte methodes gelden, zo schoon en zo steriel mogelijk worden uitgevoerd. Mogelijke bijwerkingen van de studie medicatie worden beschreven op pagina 17, 18, 19 van het protocol. De belangrijkste bijwerkingen die werden gemeld, waren onder andere hoofdpijn, luchtweginfecties met verkoudheids-/griepklachten, zere keel en maag-darmstoornissen als misselijkheid, braken en diarree, maar er is geen oorzakelijk verband tussen atacicept en deze klachten en aandoeningen vastgesteld. Er was sprake van tijdelijke reacties op de injectieplaats (roodheid en zwelling). Evenals bij andere geneesmiddelen lopen mensen die met atacicept worden behandeld risico op allergische reacties of anafylaxie. Tot de symptomen van een allergische reactie behoren over het algemeen jeuk over het gehele lichaam, netelroos (galbulten), *flushing* of huiduitslag. Anafylaxie is een ernstigere allergische reactie die gepaard kan gaan met symptomen als duizeligheid, lage bloeddruk (bij zeer lage bloeddruk kan bewustzijnsverlies optreden), moeite met ademen en slikken, hartkloppingen, buikpijn en braken

Contactpersonen

Publiek

Serono

Chemin des Mines 15 bis
Ch-1202 Geneva
Switzerland

Wetenschappelijk

Serono

Chemin des Mines 15 bis
Ch-1202 Geneva
Switzerland

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)

In het onderzoek worden volwassen mannen en vrouwen opgenomen die een voorgeschiedenis van reumafactor (RF)-positieve reumatoïde artritis met een ziekte duur van minstens één jaar hebben die voldoen aan de criteria van het American College of Rheumatology en die op behandeling met ten minste één TNF-alfa-antagonist (etanercept, infliximab of adalimumab) hebben gefaald.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die belimumab of abatacept hebben gekregen, worden van het onderzoek uitgesloten, evenals proefpersonen die in bepaalde perioden vóór onderzoeksdag 1 rituximab, etanercept, infliximab, adalimumab of een onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2006
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	atacept
Generieke naam:	Taci-Fc5

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2008
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	EUCTR2006-004140-23-NL
CCMO	NL14851.018.06