

Een 26 weken durend, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd fase II onderzoek in meerdere centra naar de respons (ACR 50) op een behandeling met ACZ885 (anti-interleukine-1beta monoklonaal antilichaam) en MTX vergeleken met MTX alleen bij recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis patiënten. Verder wordt het biomarker profiel van responders op een behandeling met ACZ885 bepaald.

Gepubliceerd: 27-04-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het primaire doel van deze studie is het bepalen van de effectiviteit (ACR50) van een behandeling met ACZ885 en methotrexaat in vergelijking met methotrexaat alleen na 6, 14 en 26 weken bij recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis patiënten....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CACZ885A2204

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Het onderzoek wordt gefinancierd door de opdrachtgever Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACZ885A, Biomarker profiel, Effectiviteit, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire effectiviteits variabele: ACR 50 na 6, 14 en 26 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid: vital signs, ECG, laboratorium uitslagen,

adverse events, co-medicatie,

Farmacokinetische data

Farmacodynamische data: ACR 20, 50, 70 en 90, DAS 28, SDAi, gewrichtsstructuur

behoud of verbetering (MRI, X-ray), botdichtheid

Biomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige standaard therapieën voor reumatoïde artritis (RA) zijn methotrexaat en biologisch middelen. Deze therapieën hebben allemaal diverse bijwerkingen en er is een significant aantal patiënten dat niet voldoende op deze medicatie reageert. Dit geldt ook voor de nieuwere anti-TNF-* therapieën en anakinra. Er is dus behoefte aan een betere therapie voor deze groep patiënten.

In dit onderzoek wordt het geneesmiddel ACZ885 onderzocht. ACZ885 is een volledig humaan monoklonaal antilichaam van de IgG1/k klasse, dat wordt ontwikkeld als nieuwe DMART voor de behandeling van RA en als alternatief voor anti-TNF therapieën. ACZ885 gaat de schadelijke effecten van het eiwit genaamd interleukine-1* (IL-1*) tegen. IL-1* is een stof die geproduceerd wordt door het lichaam en die een bijdrage levert aan de chronische ontsteking in de gewrichten en de aantasting van het bot en kraakbeen bij RA patiënten. ACZ885 voorkomt dat IL-1* zich aan andere cellen kan hechten en voorkomt zo een serie van chemische reacties die leiden tot een ontsteking.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het bepalen van de effectiviteit (ACR50) van een behandeling met ACZ885 en methotrexaat in vergelijking met methotrexaat alleen na 6, 14 en 26 weken bij recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis patiënten. Daarnaast wordt de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van ACZ885 onderzocht en wordt het biomarker profiel van responders vergeleken met het biomarker profiel van non-responders.

Onderzoeksopzet

Het is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase II onderzoek in meerdere centra. Het onderzoek bestaat uit 4 verschillende delen. Tijdens de screeningsfase wordt gekeken of de patiënten geschikt zijn om deel te nemen. Daarna volgt de baselinevisite en de behandelingsfase waarin de patiënten gedurende een half jaar behandeld worden met ACZ885 of placebo gecombineerd met methotrexaat. Hierna volgt een follow-up fase van 3 maanden. Het onderzoek duurt in totaal 38 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende het onderzoek worden de patiënten behandeld met 600 mg ACZ885 (IV) of placebo gecombineerd met methotrexaat.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: maximaal 20 visites. Tijdens deze visites worden de volgende onderzoeken gedaan: 3 x Lichamelijk onderzoek, 12 x Onderzoek van de

gewrichten, 2 x Drugs en alcohol test, 2 x MRI van één pols, 2 x Tuberculoses test, 1 x Hepatitis B en C en HIV test, 11 x Zwangerschapstest, 19 x Urine en bloed verzamelen, 8 x Toedienen van studie medicatie, i.v. gedurende 2 uur, 10x Inname methotrexaat, 19 x Bloeddruk, hartfrequentie, lichaamstemperatuur, 1 x Lengte, 12 x Gewicht, 7 x ECG, 12 x Vragenlijsten invullen, 2 x röntgen foto van handen en voeten, 2 x DEXA scan van één pols, ruggemerg (LS) en heup. Tot nu toe zijn 84 mannen en vrouwen behandeld met ACZ885. De voorlopige conclusie is dat ACZ885 goed wordt verdragen en dat er geen gegevens zijn die leiden tot zorgen over de veiligheid van ACZ885.

Er zijn nog geen ernstige bijwerkingen geweest die geleid hebben tot het vroegtijdig stoppen met het gebruik van studiemedicatie of deelname aan het onderzoek en er zijn nog geen antilichamen tegen ACZ885 gezien. Er was ook geen bewijs voor medicatie gerelateerde veranderingen in bloeddruk, pols, ECG en laboratorium waarden die gebruikt worden om de veiligheid te bepalen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
Nederland

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
Nederland

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, 18 * 75 jaar oud.
2. Recente definitieve RA diagnose (minder dan 3 jaar geleden) volgens de American Rheumatism Association 1987 gereviseerde criteria.
3. Kandidaat voor methotrexaat of een biologische behandeling als gevolg van erosieve artritis, zonder contra-indicaties voor een dergelijke therapie, inclusief:
 - o Negatieve tuberculose test op de screeningvisite of in de 2 maanden voorafgaand aan de screeningvisite. Patiënten die een positieve tuberculose test hebben maar eerder behandeld zijn met medicatie tegen de tuberculose of een negatieve röntgen foto van de borst hebben (in het laatste jaar) mogen geïnccludeerd worden.
 - o Normale röntgen foto van de borst (in het laatste jaar).
4. Functionele status klasse I, II of III, geclassificeerd volgens de American College of Rheumatology 1991 gereviseerde criteria.
5. Actieve ziekte bij screening en op bij de baseline evaluatie, gedefinieerd als minstens 6 gezwollen en 6 pijnlijke gevoelige gewrichten van de 28 gewrichten onderzocht, en minimaal 1 van de volgende: hsCRP > 1.0 mg/dL, en/of ESR > 28 mm/h.
6. Bij screening en baseline, vital signs (na 3 minuten rust) moeten binnen de volgende grenzen liggen:
Jongere patiënten:
orale lichaamstemperatuur tussen 35.0-37.5 °C
systolische bloeddruk, 90-140 mmHg
diastolische bloeddruk, 50-90 mmHg
pols, 40 - 90 slagen per minuut
Oudere patiënten (60-75 jaar oud):
orale lichaamstemperatuur tussen 35.0-37.5 °C
systolische bloeddruk, 100-160 mmHg
diastolische bloeddruk, 50-100 mmg
pols, 50 - 100 slagen per minuut; Na 3 minuten staan maximale daling van 20 mmHg van de systolische of 10 mmHg van de diastolische bloeddruk en een maximale toename van de hartslag van 20 slagen per minuut, wat geassocieerd kan worden met een klinische manifestatie van orthostatische hypotensie.
7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen deelnemen als ze en negatieve zwangerschapstest hebben bij screening en voor iedere dosering, en bereid zijn tot dubbele barrière anticonceptie methode gedurende de gehele studie tot 3 maanden na de laatste toediening van studie medicatie. Postmenopausale vrouwen mogen geen menstruele bloeding hebben gehad gedurende het jaar voor inclusie (plasma FSH >40 IU/L). Gesteriliseerde vrouwen moeten minimaal 6 maanden voor screening geopereerd zijn.

Mannelijke patiënten moeten een lokale dubbele barrière anticonceptie methode gebruiken gedurende de gehele studie en geen kind verwekken in de 3 maanden na de laatste toediening van studiemedicatie.

8. Gewicht minimaal 45 kg.

9. Body mass index (BMI) binnen 18 tot 34.

10. In staat zijn goed te communiceren met de onderzoeker en de vereisten van de studie te begrijpen en op te volgen. Begrijpen en tekenen van het informed consent.

11. Orale corticosteroïden zijn toegestaan zolang de patiënten een stabiele dosering gebruiken (tot aan 10 mg) gedurende minimaal 4 weken voor randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Contra-indicatie voor MRI van de pols.

2. Patiënten met magnetische metalen delen/ instrumenten op en in het lichaam dat kan interfereren met de interpretatie van de MRI.

3. Patiënten met een onstabiele actieve medische aandoening die vermoedelijk de evaluatie van veiligheid en biomarker resultaten beïnvloed.

4. Eerdere behandeling met biologische therapieën of methotrexaat.

5. Beperkte nier functie.

6. Eerdere behandeling met andere DMARDS in de 4 weken voorafgaand aan de screening.

7. Intra-articulaire corticosteroïd injectie in de 4 weken voorafgaand aan de screening.

8. Deelname aan een klinisch onderzoek in de 4 weken voorafgaand aan de dosering.

9. Donatie of verlies van 400 mL bloed of meer of in de 8 weken voorafgaand aan de eerste dosering.

10. Significante ziekte in de 2 weken voorafgaand aan de dosering.

11. Medische geschiedenis van klinisch significante ECG afwijkingen of een verlengde QT-interval syndroom in de familie geschiedenis

12. Geschiedenis van autonome functiestoornis.

13. Geschiedenis van klinisch significante acute of chronische brochespastische ziekten (inclusief astma en COPD, behandelt of niet).

14. Geschiedenis van klinisch significante allergie voor medicatie of een geschiedenis van atopische allergie. Bekende hypersensitiviteit voor de studie medicatie of medicatie die lijkt op de studie medicatie.

15. Geschiedenis van een ziekte van het bloed makend systeem.

16. Geschiedenis van ernstige of actieve infecties.

17. Geschiedenis van maagzweren.

18. Iedere operatieve of medische conditie die de absorptie, distributie, metabolisatie of excretie van de medicatie kan beïnvloeden of die de patiënt in gevaar kan brengen bij deelname aan de studie.

19. Geschiedenis van immunodeficientie ziektes, inclusief een positieve HIV test.

20. Een positieve Hepatitis B oppervlakte antigen (HBsAg) of Hepatitis C test.

21. Geschiedenis van alcohol of drugs misbruik in de 12 maanden voorafgaand aan de dosering of bewijs van misbruik blijkend uit de laboratoriumtest die gedaan worden bij de screening en baseline evaluaties.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2007
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-04-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

7 - Een 26 weken durend, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd fase II ... 4-05-2025

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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	EUCTR2006-001553-10-NL
CCMO	NL15408.099.07