

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van onderhuids versus intraveneus toegediend abatacept bij patiënten met reumatoïde artritis, die onvoldoende reactie vertonen op methotrexaat

Gepubliceerd: 02-06-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is aan te tonen dat onderhuidse (SC) injecties van abatacept niet inferieur zijn ten opzichte van intraveneuze (IV) infusies van abatacept

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31814

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM101-174

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Rheumatoïde Arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: pharma industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abatacept, Fase IIIB, Methotrexaat, Rheumatoïde Arthritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire analyse zal de verhouding van proefpersonen bepalen die de ACR-criteria van 20% verbetering (ACR 20) vertonen na 6 maanden (dag 169) van behandeling. De ACR 50, ACR 70 and HAQ zullen ook geëvalueerd worden

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Beoordelen van het percentage proefpersonen met een ACR 50-respons in maand 6 (dag 169).
- 2) Beoordelen van het percentage proefpersonen met een ACR 70-respons in maand 6 (dag 169).
- 3) Beoordelen van de farmacokinetica van SC-injecties met abatacept.
- 4) Beoordelen van de immunogeniciteit van abatacept.
- 5) Beoordelen van de wijziging in fysieke functie, gemeten met de HAQ disability index [indexering lichamelijke ongeschiktheid] in maand 6 (dag 169).
- 6) Beoordelen van het percentage proefpersonen met een HAQ-respons, gemeten door een afname van ten minste 0,3 eenheid vanaf baseline in de HAQ disability index in maand 6 (dag 169)
- 7) Beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van SC injecties met

abatacept.

De proefpersonen die SC injecties met abatacept krijgen, zullen worden beoordeeld vergeleken met proefpersonen die IV-infusies met abatacept krijgen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Abatacept, een selectieve co-stimulatiemodulator die de T-cel co-stimulatie vermijdt via de CD28 route door zeer goed te binden met B7, is klinisch effectief voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA). Momenteel bestaat de enige toedieningsmethode van de abatacept-behandeling aan proefpersonen met RA uit maandelijkse intraveneuze (IV) infusies, uitgevoerd onder toezicht van een reumatoloog/arts in een klinische setting. Bristol-Myers Squibb (BMS) beoordeelt het zelf toedienen van abatacept via de subcutane (SC) route voor een grotere flexibiliteit en aanvaardbaarheid van de proefpersoon. Daarom heeft BMS een nieuw, direct te gebruiken formulering ontwikkeld voor de SC-toediening.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is aan te tonen dat onderhuidse (SC) injecties van abatacept niet inferieur zijn ten opzichte van intraveneuze (IV) infusies van abatacept

Onderzoekopzet

Het onderzoek bestaat uit een zes maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel niet-actief placebogecontroleerde behandelingsperiode gevolgd door een langetermijn-open-label-extensieperiode (LT). Gedurende de dubbelblinde periode krijgen alle proefpersonen abatacept toegediend, door twee verschillende toedieningsmethodes. Eén groep (720 proefpersonen) zal wekelijkse onderhuidse injecties met abatacept toegediend krijgen en een andere groep (720 proefpersonen) zal maandelijkse intraveneuze infusies van abatacept toegediend krijgen.

Een 'dubbelplacebo'-ontwerp wordt gebruikt om de 'blindheid' te beschermen. Zodoende ontvangen proefpersonen die intraveneuze infusies van abatacept ("Abatacept IV") toegediend krijgen ook onderhuidse injecties met een placebo ("Placebo SC"). Omgekeerd ontvangen proefpersonen die onderhuidse injecties met abatacept ("Abatacept IV") toegediend krijgen ook intraveneuze infusies van een placebo ("Placebo SC"). Op dag 1 vervangt een startdosis van Abatacept IV de

Placebo IV-behandeling. Na 6 maanden ontvangen alle proefpersonen die de LT beginnen wekelijks Abatacept SC. Proefpersonen zullen geen IV-infusie (actief noch placebo) toegediend krijgen tijdens de LT

Onderzoeksproduct en/of interventie

SC abatacept is het onderzoeksproduct in dit onderzoek. Abatacept SC zal toegediend worden in een wekelijkse dosis van 125 mg (1 ml). Alle proefpersonen die gerandomiseerd zijn om abatacept SC toegediend te krijgen, krijgen ook een startdosis abatacept IV op dag 1, gebaseerd op hun lichaamsgewicht zoals hieronder beschreven. De Abatacept IV-dosering zal als volgt worden gestratificeerd naar lichaamsgewicht: 500 mg voor proefpersonen <60 kg, 750 mg voor proefpersonen die 60 tot 100 kg wegen en 1 gram voor proefpersonen >100 kg. Abatacept IV zal worden toegediend op dagen 1, 15, 29 en elke 28 dagen daarna voor de eerste 6 maanden van het onderzoek bij aan Abatacept IV toegewezen proefpersonen. Alle gerandomiseerde proefpersonen zullen gedurende de eerste 6 maanden van het onderzoek een placebo ontvangen naast de abatacept-behandeling om de blindering te handhaven. Proefpersonen gerandomiseerd om Abatacept SC te ontvangen, zullen ook maandelijkse IV-infusies met een placebo krijgen, terwijl proefpersonen die gerandomiseerd zijn om Abatacept IV te ontvangen ook wekelijkse SC-injecties met een placebo zullen krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: lichamelijke onderzoeken, maximaal 10 ziekenhuisvisites in het kortdurende deel van het onderzoek, maandelijkse telefoongesprekken en driemaandelijkse ziekenhuisvisites in het langdurende deel van het onderzoek, 1 röntgenfoto van de borstkas, 1 PPD-test, jaarlijkse borstonderzoeken, borstscreeningprocedures volgens de lokale regelgeving, maandelijkse bloedafname, maandelijkse intraveneuze infusies, wekelijkse subcutane injecties, wekelijks invullen van dagboekkaart, gewrichtstellingen bij elke visite, algemene beoordeling van ziekteactiviteit door proefpersoon en arts bij elke visite, beoordeling door proefpersoon van fysieke functie (HAQ) bij elke visite, maandelijkse bloed- en urinezwangerschapstesten.

Risico's: mogelijke bijwerkingen van abatacept.

Voordeel: behandeling van RA. In het langdurende gedeelte van het onderzoek kunnen de proefpersonen voordeel ondervinden bij het handige gebruik van de wekelijkse zelftoediening van abatacept-injecties via een subcutane route vergeleken met de maandelijkse IV-infusies.

Groepssamenhang: de toegenomen kennis door dit onderzoek kan in de toekomst andere patiënten helpen.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3440 AM Woerden
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3440 AM Woerden
NL

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) Ondertekend toestemmingsformulier

- a) De proefpersonen moeten voldoen aan de criteria van de American Rheumatism Association (1987) voor de diagnose van reumatoïde artritis en het American College of Rheumatology (1991) functieklassen I, II of III. (protocolbijlagen 3 en 4).
- c) De proefpersonen met een stabiele nier-, endocriene, lever-, hematologische, maagdarm-, long-, hart-, neurologische of cerebrale aandoening(en) (bijv. diabetes mellitus, congestief hartfalen, chronische obstructieve longaandoening) mogen deelnemen aan dit onderzoek.
- d) De proefpersonen die door een behandelend arts of onderzoeker worden overwogen als methotrexaat-inadequate responders. De proefpersonen moeten methotrexaat ten minste 3 maanden hebben ingenomen bij een minimale wekelijkse dosis van 15 mg en bij een stabiele dosis gedurende 28 dagen voorafgaande aan randomisatie.

a) Mannen en vrouwen, leeftijd ≥ 18

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een geaccepteerde anticonceptiemethode gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende 4 weken voor het onderzoek en tot 10 weken na de laatste dosis abatacept, zodat het risico van een zwangerschap tot een minimum wordt teruggebracht.

4) Behandeling met orale corticosteroïden moet gereduceerd zijn tot het equivalent van ≤ 10 mg prednison dagelijks gedurende 28 dagen en gestabiliseerd zijn gedurende ten minste 25 van de 28 dagen vóór de behandeling (dag 1). De toediening van intra-articulare of IM-injecties van corticosteroïden zijn niet toegestaan binnen 28 dagen voorafgaande aan de behandeling (dag 1).

5) De proefpersonen met de monotherapie van methotrexaat vereisen bij randomisatie (dag 1) de volgende ziekteactiviteit hebben:

i) 10 of meer gezwollen gewrichten (66 gewrichtstellingen) en

ii) 12 of meer gevoelige gewrichten (68 gewrichtstellingen) en

iii) C-reactieve proteïne (hsCRP) $\geq 0,8$ mg/dl (resultaat gebruikt van screeningvisite).

b) Voor proefpersonen die methotrexaat krijgen plus andere DMARD's/Biologische middelen (na een uitwasperiode):

Tijdens de screeningvisite moeten de proefpersonen de volgende ziekteactiviteit hebben:

i) 6 of meer gezwollen gewrichten (66 gewrichtstellingen) en

ii) 8 of meer gevoelige gewrichten (68 gewrichtstellingen) en

iii) geen beperking op hsCRP

Na de uitwasperiode moeten de proefpersonen bij randomisatie (dag 1) de volgende ziekteactiviteit hebben:

i) 10 of meer gezwollen gewrichten (66 gewrichtstellingen) en

ii) 12 of meer gevoelige gewrichten (68 gewrichtstellingen) en

iii) C-reactieve proteïne (hsCRP) $\geq 0,8$ mg/dl (resultaat gebruikt van screeningvisite of dag-3-visite).

6) De proefpersonen moeten zichzelf willen injecteren of toestaan dat een zorgverlener dit voor ze doet.

7) De proefpersonen moeten zich kunnen houden aan het visiteschema van het onderzoek en de andere protocolvereisten begrijpen en daaraan voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Geslacht en reproductieve status

a) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geaccepteerde methode willen of kunnen gebruiken om een zwangerschap tegen te gaan gedurende de gehele onderzoeksperiode b) vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. c) Vrouwen met een positieve zwangerschapstest bij inschrijving of voorafgaande aan de toediening van het onderzoeksproduct;

2) Uitzonderingen op doelziekte

a) De proefpersonen die voldoen aan de diagnosecriteria voor een willekeurige reumatische aandoening (bijv. erythemateuze lupus).

b) De proefpersonen met actieve vasculitis van een belangrijk orgaansysteem (met uitzondering van subcutane reumatoïde nodi).;

3) Medische voorgeschiedenis en gelijktijdige

ziekten

- b) Huidige symptomen van ernstige, progressieve of ongecontroleerde nier-, lever-, hematologische, maagdarm-, long-, hart-, neurologische of cerebrale aandoeningen. Gelijktijdige medische aandoeningen die, volgens de onderzoeker, mogelijk een onaanvaardbaar risico kunnen vormen voor de proefpersoon bij deelname aan dit onderzoek.
 - c) Vrouwelijke proefpersonen die een screeningonderzoek naar borstkanker hebben gehad waarbij verdenking op maligniteit bestaat en bij wie de mogelijkheid van maligniteit niet redelijkerwijs kan worden uitgesloten na aanvullende klinische, laboratorium- of andere diagnostische evaluaties (zie sectie 6.3.6).
 - d) De proefpersonen met een geschiedenis van kanker in de laatste vijf jaar (anders dan niet-melanome huidkankers die zijn genezen door lokale resectie). Bestaande niet-melanome huidkankers moeten voorafgaande aan de dosering worden verwijderd. De proefpersonen met carcinoma in situ, behandeld met een definitieve chirurgische interventie voorafgaande aan de intrede van het onderzoek, zijn toegestaan.
 - e) De proefpersonen met klinisch significant drugs- of alcoholmisbruik.
 - f) De proefpersonen met een willekeurige ernstige acute bacteriële infectie (zoals pneumonie of pyelonefritis, tenzij behandeld en volledig verholpen met antibiotica).
 - g) De proefpersonen met ernstige chronische of recidieve bacteriële infecties (zoals recidieve pneumonie, chronische bronchiectase).
 - h) De proefpersonen met risico van tuberculose (TB). Met name proefpersonen met:
 - i) Huidige klinisch, radiografisch of laboratoriumbewijs van actieve of latente TB.
 - ii) Een geschiedenis van actieve TB in de laatste 3 jaar, zelfs als deze is behandeld.
 - iii) Een geschiedenis van actieve TB langer dan 3 jaar geleden, tenzij er documentatie bestaat dat de voorgaande anti-TB-behandeling geschikt was in duur en type.
 - i) De proefpersonen met herpes zoster dat binnen minder dan 2 maanden voor inschrijving was verholpen.
 - j) De proefpersonen met bewijs (beoordeeld door de onderzoeker) van actieve of latente bacteriële of virale infecties ten tijde van mogelijke inschrijving, waaronder proefpersonen met bewijs van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
- 4) Resultaten van fysieke onderzoeken en laboratoriumtesten
- a) Hepatitis-B-oppervlakte antigeen-positieve proefpersonen.
 - b) Hepatitis-C antilichaam-positieve proefpersonen die ook RIBA-positief of PCR-positief zijn.
 - c) De proefpersonen met een van de volgende laboratoriumwaarden:
 - i) Hgb <8,5 g/dl.
 - ii) WBC <3.000/mm³ (3 x 10⁹/l)
 - iii) Bloedplaatjes <100.000/mm³ (100 x 10⁹/l).
 - iv) Serumcreatinine >2 keer bovengrens van normaal.
 - v) Serum ALT of AST >2 keer bovengrens van normaal.
 - vi) Enige andere laboratoriumtesten die, volgens de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico kunnen vormen voor de proefpersoon voor deelname aan dit onderzoek.
- 6) Verboden behandelingen en/of therapieën
- a) De proefpersonen die een behandeling met rituximab hebben gekregen.
 - b) De proefpersonen die eerder zijn blootgesteld aan abatacept (Ctla4-Ig)
 - c) De proefpersonen die zijn blootgesteld aan een onderzoeksgeneesmiddel of placebo of aan goedgekeurde biologische middelen binnen 4 weken of 5 halveringstijden, afhankelijk welke langer is, of binnen 3 maanden voor elk biologisch middel met een onbekende halveringstijd.
 - d) De proefpersonen die momenteel (of in de afgelopen 3 maanden) een behandeling krijgen

met azathioprine, goud, leflunomide, immunoabsorptiekolommen (zoals Prosorba-kolommen), mycofenolaat-mofetil (CellCept®), cyclosporine A, andere calcineurine remmers of D-Penicillamine.

e) De proefpersonen die levende vaccins hebben gekregen binnen 3 maanden van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of die een afspraak hebben om levende vaccins te krijgen.

7) Overige exclusiecriteria

a) Gevangenen of proefpersonen die onvrijwillig zijn opgesloten.

b) De proefpersonen die verplicht zijn opgenomen voor behandeling van een psychiatrische of fysieke (bijv. infectieziekte) aandoening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-09-2008
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Orencia
Generieke naam:	Abatacept
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
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	EUCTR2007-005434-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00547521
CCMO	NL21140.099.08