

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch, oriënterend fase-II-pilotonderzoek van 150 mg atacicept subcutaan toegedient in combinatie met rituximab bij proefpersonen met reumatoïde artritis.

Gepubliceerd: 04-01-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primaire doelstelling:* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een combinatiebehandeling met atacicept en rituximab bij proefpersonen met actieve reumatoïde artritis die een herbehandeling met rituximab krijgen.Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32036

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AUGUST 3

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

reuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Merck Serono International S.A.;an affiliate of Merck KGaA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atacicept, placebo, reumatoïde artritis, rituximab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

*Aard, incidentie en ernst van bijwerkingen, in het bijzonder de proportie proefpersonen met uit de behandeling voortkomende infectiegerelateerde bijwerkingen en de proportie proefpersonen met ernstige infecties.

*De proportie proefpersonen bij wie een IgG < 3 g/l ontstaat.

*Veranderingen en afwijkingen in vitale functies en standaard laboratoriumparameters voor veiligheid.

*Veranderingen in de loop van de tijd in vaccin-immunisatiestatus, beoordeeld via titers van antistoffen tegen tetanustoxoïd, pneumokokken en difterie.

Secundaire uitkomstmaten

* B-celsubsets, T-celsubsets en naturalkiller- (NK-) cellen gemeten met flowcytometrie, bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE), C-reactief proteïne (CRP), IgG, IgM, IgA, reumafactoren (RF) * IgM-RF, IgG-RF en IgA-RF, antistoffen tegen cyclisch gecitrullineerd peptide (anti-CCP-antistoffen) en ziektegerelateerde cytokinen.

* Spiegel van vrij BlyS en vrij APRIL.

* FK-profielen van vrij atacicept, atacicept-BlyS-complex, samengesteld

atacept (vrij atacept + atacept-BLyS-complex) en 'totaal atacept' (vrij atacept + atacept-BLyS-complex + atacept-APRIL-complex).

- * FK-profiel van rituximab.

- * ACR-score en ochtendstijfheid, waardoor berekening van samengestelde scores van ACR en DAS28 mogelijk is.

- * Tijd tot verlies van respons.

- * Incidentie van antistoffen tegen atacept (zowel bindende als neutraliserende).

- * Incidentie van antistoffen tegen rituximab.

- * Gen-expressieprofielen en/of genetische variaties die de geneesmiddelrespons zouden kunnen voorspellen en/of het werkingsmechanisme van het geneesmiddel zouden kunnen verklaren.

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. Atacept, 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

Primaire doelstelling:

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een

combinatiebehandeling met atacicept en rituximab bij proefpersonen met actieve reumatoïde artritis die een herbehandeling met rituximab krijgen.

Secundaire doelstellingen:

- * Het evalueren van het effect van een combinatiebehandeling met atacicept en rituximab op de spiegels van perifere bloed-B-cellen in de loop van de tijd.
- * Het verkrijgen van meer informatie over het effect van een combinatiebehandeling met atacicept en rituximab op biomarkers die het werkingsmechanisme van deze middelen en de ziekteactiviteit weergeven.
- * Het typeren van het farmacokinetische (FK) profiel van atacicept en rituximab wanneer deze middelen in combinatie worden gegeven.
- * Het vaststellen van mogelijke verbanden tussen genpolymorfismen en geneesmiddelrespons op genoomschaal en gericht op BLYS, APRIL, BAFF-R, TACI, BCMA en HLA-DRB1.
- * Het onderzoeken van de voorlopige werkzaamheid van een combinatiebehandeling met atacicept en rituximab vergeleken met alleen rituximab bij de behandeling van verschijnselen en symptomen bij een populatie proefpersonen met actieve RA die een herbehandeling met rituximab krijgen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek met proefpersonen met matige tot ernstige actieve RA die voorheen behandeld zijn met rituximab en kandidaten zijn voor een nieuwe behandelingskuur met rituximab. Kandidaten voor herbehandeling zijn proefpersonen die eerder op rituximab reageerden en significante restziekteactiviteit hebben of die na aanvankelijke respons klinisch achteruitgegaan zijn. Respons op een eerdere behandelingskuur dient na een observatieperiode van ten minste 16 weken vanaf de start van de behandeling te zijn geëvalueerd. De eerdere behandelingskuur met rituximab dient ten minste 24 weken vóór OD1 te zijn gegeven.

Restziekteactiviteit en klinische achteruitgang na aanvankelijke respons worden gedefinieerd door ziekteactiviteit met minimaal 8 gezwollen gewrichten (66-gewrichttelling) en 8 gevoelige gewrichten (68-gewrichttelling).

De screening wordt uitgevoerd binnen de 28 dagen vóór onderzoeksdag 1 (OD1), gedefinieerd als de eerste dag van behandeling met rituximab (cohort 1) of atacicept/placebo (cohort 2). Nadat schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersonen verkregen is en hun geschiktheid voor het onderzoek bevestigd is, krijgen de proefpersonen in cohort 1 met een tussenpoos van 2 weken twee doses rituximab, gevolgd door 28 dagen zonder behandeling, waarna zij in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd worden ingedeeld bij een groep die atacicept of placebo krijgt. Nadat schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersonen verkregen is en hun geschiktheid voor het onderzoek bevestigd is, worden de proefpersonen in cohort 2 in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd ingedeeld bij een groep die atacicept of placebo krijgt.

De proefpersonen krijgen 150 mg atacicept of placebo subcutaan eenmaal per week gedurende 25 weken. Er zijn twee cohorten die van elkaar verschillen in termen van de starttijd van de behandeling met atacicept/placebo in relatie tot de behandeling met rituximab. In cohort 1 wordt 4 weken na de laatste infusie van

rituximab met atacicept/placebo begonnen, in cohort 2 9 dagen vóór de eerste infusie van rituximab.

Cohort 1

Zevenentwintig proefpersonen krijgen een standaarddosis rituximab op OD1 en OD15. Op OD43 (vier weken na de laatste infusie van rituximab) worden de proefpersonen gerandomiseerd (2:1) ingedeeld bij een groep die 150 mg atacicept of placebo eenmaal per week subcutaan krijgt toegediend gedurende 25 weken. Daarnaast begint de behandeling met atacicept/placebo.

De onderzoeksbeoordelingen van cohort 1 vinden plaats vóór toediening van rituximab op OD1 en op OD15, en in week 7, 9, 12, 16, 20, 26 en 32. De follow-up-beoordelingen na de behandeling vinden plaats in week 40, 48, 56 en 64.

Cohort 2

Zevenentwintig proefpersonen worden op OD1 gerandomiseerd (2:1) ingedeeld bij een groep die 150 mg atacicept of placebo eenmaal per week subcutaan krijgt toegediend gedurende 25 weken; deze proefpersonen beginnen op OD1 met atacicept/placebo. De proefpersonen krijgen een standaarddosis rituximab op OD10 en OD24; de rituximabinfusies worden 2 dagen na de dosis atacicept/placebo in week 2 (OD8) en week 4 (OD22) gegeven om te voorkomen dat atacicept en rituximab op dezelfde dag worden toegediend.

De onderzoeksbeoordelingen van cohort 2 vinden plaats vóór toediening van de dosis op OD1, op OD10 en op OD24, en in week 8, 9, 12, 16, 20 en 26. De follow-up-beoordelingen na de behandeling vinden plaats in week 34, 42, 50, 58 en 66.

Proefpersonen die zich voortijdig uit het onderzoek terugtrekken dienen ten tijde van de terugtrekking de beoordelingen gepland voor week 32 (cohort 1) of week 26 (cohort 2) te ondergaan. Om veiligheidsredenen dienen zij 12 weken na de laatste dosis onderzoeksmedicatie voor follow-up terug te komen; deze follow-up bestaat uit de beoordelingen gepland voor week 48 (cohort 1) of week 42 (cohort 2).

De proefpersonen worden na de laatste dosis rituximab ongeveer 60 weken gevolgd. Proefpersonen bij wie de behandeling wordt gestaakt en alleen rituximab of alleen atacicept/placebo krijgen, worden na de laatste dosis ten minste 12 weken gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In cohort 1 zullen 27 patienten rituximab ontvangen op studie dag 1 en studie dag 15. Op studie dag 43 (vier weken na de laatste infusie van rituximab) zullen de patienten worden gerandomiseerd om Atacicept of placebo te ontvangen (2:1). Dit wordt 25 weken lang 1 keer per week subcutaan toegediend. In cohort 2 worden 27 patienten om studie dag 1 gerandomiseerd om atacicept of placebo (2:1) te ontvangen. Dit wordt 25 weken 1 keer per week subcutaan toegediend. Rituximab infusie start op studiedag 10 en studiedag 24.

Inschatting van belasting en risico

Uit het patiënten informatie:

Er worden ongeveer 54 proefpersonen in dit onderzoek opgenomen dat in verscheidene landen van de Europese Unie wordt uitgevoerd. Als u tot dit onderzoek wordt toegelaten, neemt u in totaal 65 tot 70 weken (ongeveer 16 maanden) deel. Deze periode is als volgt onderverdeeld:

- Een screeningsperiode van 1 tot 4 weken voorafgaand aan de behandeling
- Een behandelperiode van 25 tot 31 weken (ongeveer 6 tot 7 maanden)
- Na voltooiing van de behandeling een controleperiode die tussen 32 en 40 weken (ongeveer 8 tot 10 maanden) duurt

Bijwerkingen en ongemakken

Zoals bij elke behandeling kunnen er bijwerkingen optreden. Lees de informatie over bijwerkingen en mogelijke risico's door en wend u tot de onderzoeksarts als u vragen hebt of u zich zorgen maakt.

Atacicept is goed verdragen toen het middel werd getest bij gezonde mannelijke vrijwilligers en bij patiënten met reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses en B-celkanker. De belangrijkste bijwerkingen die werden gemeld, waren onder andere virale luchtweginfecties (verkoudheid en griep), vermoeidheid, kortademigheid, verminderde eetlust, misselijkheid en diarree. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld tussen atacicept en deze symptomen en aandoeningen. Er zijn kortdurende reacties op de injectieplaats geweest (bloeduitstorting, roodheid en zwelling).

Rituximab kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden verminderen. Het gebruik van rituximab kan u vatbaarder maken voor infecties of een bestaande infectie verergeren. Mogelijke risico's van behandeling met rituximab zijn onder meer ernstige infecties (waaronder dodelijke infecties), opleving van hepatitis B, infusiereacties, anafylactische reacties en andere overgevoeligheidsreacties, en verergering van bestaande hartaandoeningen. De combinatie van rituximab en atacicept kan tot overmatige onderdrukking van het afweersysteem leiden, met als gevolg een verhoogd infectierisico.

Mogelijke risico's

Atacicept is een relatief nieuw geneesmiddel. Tot op heden hebben ongeveer 178 proefpersonen (waaronder gezonde vrijwilligers en patiënten met reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses en B-celkanker) atacicept gekregen in doses tot 1900 mg, wat veel hoger is dan u in dit onderzoek krijgt. Atacicept heeft invloed op de aanmaak van immunoglobulinen (antilichamen) en het afweersysteem, wat tot een verhoogde vatbaarheid voor infecties kan leiden. 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), opvliegers of huiduitslag. Anafylaxie is een zeer ernstige allergische reactie die gepaard kan gaan met duizeligheid, lage bloeddruk (bij zeer lage bloeddruk kan bewustzijnsverlies optreden), moeite met

ademhalen en slikken, hartkloppingen, buikpijn en braken. Hierbij is directe medische behandeling noodzakelijk aangezien ernstige allergische reacties levensbedreigend kunnen zijn. Als u denkt dat u een allergische reactie hebt, moet u onmiddellijk het onderzoekspersoneel inlichten.

Procedures die voor het onderzoek worden uitgevoerd, zijn onder andere een röntgenfoto van de borstkas en standaard bloedonderzoek ter bepaling van veiligheidsparameters en biologische 'markers'. Aan deze procedures zijn nauwelijks risico's verbonden.

De standaard röntgenfoto van de borstkas gaat gepaard met een geringe blootstelling aan straling. De hoeveelheid straling is zeer laag en gelijk aan de hoeveelheid die u in minder dan 2 weken van natuurlijke bronnen (zoals de zon) zou krijgen.

Bij elk van de bezoeken in het kader van dit onderzoek wordt bloed afgenomen.

Er worden enkele laboratoriumonderzoeken uitgevoerd (die per bezoek verschillen). Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheden over de gehele onderzoeksperiode genomen schadelijk voor u zijn. Voor uw veiligheid kan de onderzoeksarts besluiten vaker bloedonderzoek bij u te laten doen dan alleen bij de geplande bezoeken. De arts zal het u laten weten als dit nodig is. De naalden die voor bloedafname worden gebruikt, kunnen plaatselijke pijn, bloedingen en zwellingen veroorzaken. Sommige patiënten kunnen ook last krijgen van een licht gevoel in het hoofd of duizeligheid en in zeldzame gevallen is er sprake van flauwvallen of een plaatselijke infectie.

ECG's en metingen van de bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur zijn veilig; het is onwaarschijnlijk dat hierdoor ongemak wordt veroorzaakt.

In sommige landen behoort een huidtest op tuberculose (TB) tot de onderzoeksprocedures. Er is een zeer klein risico op ernstige roodheid en zwelling van de arm bij personen die een eerdere positieve PPD-test (tuberculine-huidtest) hebben gehad en die herhaaldelijk worden getest. In een paar gevallen heeft deze reactie zich ook voorgedaan bij personen die niet eerder waren getest. Bij een farmaceutisch onderzoek als dit kunnen niet alle risico's of bijwerkingen worden voorspeld. De reactie op een onderzoek, geneesmiddel of procedure kan per persoon verschillen. Er kan zich bij u een bijwerking voordoen of u kunt een risico lopen op symptomen, ziekten en/of complicaties die niet door de onderzoeksarts of de fabrikant van atacicept konden worden voorspeld.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Basisweg 34
1043 AP Amsterdam

NL

Wetenschappelijk

Merck

Basisweg 34
1043 AP Amsterdam
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)

In het onderzoek worden mannelijke en vrouwelijke proefpersonen opgenomen die op het moment van geïnformeerde toestemming 18 jaar zijn, reumatoïde artritis hebben volgens de criteria van het American College of Rheumatology en een ziektegeschiedenis van ten minste 12 maanden hebben. De ziekte moet bij de proefpersonen actief zijn. Actieve ziekte wordt gedefinieerd als 8 gezwollen gewrichten (van 66), 8 gevoelige gewrichten (van 68) en een CRP 6 mg/l of een BSE 28 mm/u. De proefpersonen moeten eerder met rituximab behandeld zijn en kandidaten zijn voor herbehandeling met rituximab, d.w.z. bij hen moet sprake zijn van een gedocumenteerde respons na een observatieperiode van ten minste 16 weken vanaf de start van de behandeling tot een eerdere behandelingskuur met rituximab die ten minste 24 weken vóór OD1 is gegeven en bij hen moet sprake zijn van significante restziekteactiviteit na eerdere behandeling met rituximab of klinische achteruitgang na aanvankelijke respons (gedefinieerd als voldoende aan bovenstaande criteria voor actieve ziekte).

Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden moeten bereid zijn zwangerschap te voorkomen door gedurende vier weken vóór OD1, tijdens de behandelperiode en gedurende 12 maanden na de laatste dosis rituximab een afdoende anticonceptiemethode toe te passen. Bovendien moeten zij bij het screeningsbezoek en op OD1 een negatieve

zwangerschapstest in urine hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De belangrijkste exclusiecriteria zijn:

- * Neurologische ziekte
- * Inflammatoire gewrichtsziekte anders dan RA
- * Een of meer contra-indicaties voor rituximab volgens de nationale documentatie
- * Bekende aanwezigheid van humane antichimerische antistoffen (HACA) tegen rituximab
- * Gebruik van ziektemodificerende antireumatica (DMARD*s, inclusief methotrexaat) korter dan 3 maanden of verandering van doseringsregime binnen 28 dagen vóór OD1, of een doseringsregime van methotrexaat > 25 mg/week
- * Deelname aan een klinisch interventieonderzoek binnen 1 maand vóór OD1 (of binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel voor OD1, al naar gelang welke periode het langst is)
- * Een doseringsregime van prednison > 10 mg/dag (of equivalent) of wijziging in steroïddosering binnen 28 dagen vóór OD1
- * Actieve of latente tuberculose in het jaar vóór screening of een ernstige infectie waarvoor ziekenhuisopname of intraveneuze toediening van anti-infectiosa binnen 28 dagen vóór OD1 nodig was
- * Serum-IgG lager dan 6 g/l
- * Bekende overgevoeligheid voor atacicept of een of meer bestanddelen van het ataciceptpreparaat
- * Bekende overgevoeligheid voor rituximab, een of meer bestanddelen van het rituximabpreparaat of muriene eiwitten
- * Zwangerschap of het geven van borstvoeding

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: 15-12-2007
Aantal proefpersonen: 15
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mabthera
Generieke naam: Rituximab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: RN 845264-92-8
Generieke naam: Atacicept

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 18-11-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2011
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	EUCTR2007-003647-75-NL
CCMO	NL20485.018.07