

Een fase 2a, dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek met *38518168* bij patiënten met actieve reumatoïde arthritis ondanks behandeling met methotrexate, met extra onderzoek met biopten van het gewrichtsslijmvlies.

Gepubliceerd: 08-07-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling* De veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid bepalen (in termen van verandering in DAS28 [op basis van de C-reactieve proteïne (CRP)] ten opzichte van de baseline) van JNJ-38518168 in een dosering van 100 mg/dag gedurende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33287

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

38518168 ARA 2001

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

reuma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: De sponsor of opdrachtgever: Jansen Cilag International NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: JNJ-38518168, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

* Verandering ten opzichte van de baseline in de DAS28-score (op basis van CRP)
in week 12

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* Verandering ten opzichte van de baseline in de DAS28-score (op basis van CRP)
in week 12 op basis van de gerandomiseerde patiënten die niet deelnemen aan het
subonderzoek met de synoviale biopsie

* Verandering ten opzichte van de baseline in de DAS28-score (op basis van CRP)
in week 12 op basis van de patiënten van wie de MTX-dosering onveranderd blijft

* DAS28 (op basis van CRP) responspercentages in week 12

* DAS28 (op basis van ESR) responspercentages in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in de DAS28 (op basis van ESR) in
week 12

* ACR20/50/70/90 responspercentages in week 12

* ACR20/50/70/90 responspercentages in week 12 op basis van de gerandomiseerde

patiënten die niet deelnemen aan het subonderzoek met de synoviale biopsie

* ACR20/50/70/90 responspercentages in week 12 op basis van de patiënten van wie de MTX-dosering onveranderd blijft

* ACR-N Index of Improvement in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in de CRP-waarden in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in de ESR-waarden in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in de Disability Index van de Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in de Patient*s Global Assessment of Pain in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in de Physician*s Global Assessment of Disease Activity in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in de Patient*s Global Assessment of Disease Activity in week 12

Exploratieve eindpunten:

* Veranderingen ten opzichte van de baseline in verschillende synoviale en bloedbiomerkers in week 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

JNJ-38518168 is een krachtige antagonist van de histamine H4-receptor (H4R) met een Ki van 8,4 nM en met een selectiviteit die meer dan 25 keer groter is dan andere histaminereceptoren. Het inhibeert de door histamine geïnduceerde vormveranderingen van eosinofielen, de chemotaxis van mestcellen en de

productie van IL-6 in mestcellen. Het bestanddeel inhibeert de door lipopolysaccharide(LPS) geïnduceerde productie van tumornecrosefactor-alfa (TNF-*) in vivo. JNJ-38518168 verminderde artritis oedeem en gewrichtsschade in door collageen geïnduceerde artritis in muismodellen. Op basis van die preklinische gegevens kan JNJ-38518168 nuttig zijn voor patiënten met reumatoïde artritis.

Hypothese

* Men gaat ervan uit dat de gemiddelde verbetering van de DAS28 scores (op basis van CRP) ten opzichte van de baseline superieur zal zijn vergeleken met placebo in week 12 wanneer JNJ-38518168 wordt toegediend aan patiënten met actieve reumatoïde artritis ondanks een behandeling met methotrexaat.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

* De veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid bepalen (in termen van verandering in DAS28 [op basis van de C-reactieve proteïne (CRP)] ten opzichte van de baseline) van JNJ-38518168 in een dosering van 100 mg/dag gedurende een periode tot 12 weken, vergeleken met een placebo bij patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) ondanks een behandeling met methotrexaat (MTX).

Secundaire doelstelling

* De werkzaamheid bepalen van JNJ-38518168 gemeten aan de hand van de ACR 20, 50, 70, 90 responspercentages in week 12 en andere werkzaamheidsmetingen.

Exploratieve doelstellingen

* Het effect bepalen van JNJ-38518168 op verscheidene biomerkers opgespoord in het synoviaal biopt en in bloedmonsters

* De populatiefarmacokinetiek (PK) beschrijven van JNJ-38518168 bij volwassenen met actieve reumatoïde artritis ondanks een behandeling met methotrexaat.

Onderzoekopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. Ongeveer 90 patiënten worden toegewezen aan een van de twee behandelingsgroepen (JNJ-38518168 100 mg/dag [n=60] of placebo [n=30]) en krijgen de onderzoeksmedicatie gedurende een periode tot 12 weken. Op elk ogenblik tijdens het onderzoek kan de dosering van een patiënt worden verlaagd naar 50 mg per dag wanneer de onderzoeker meent dat een dosering van 100 mg JNJ-38518168 niet goed wordt verdragen.

Er volgt een 4 weken durende opvolgingsperiode na het voltooien van het toedieningsschema. Er wordt in enkele geselecteerde centra bij ongeveer 18 patiënten een subonderzoek uitgevoerd om biomerkers op te sporen in een synoviaal biopt (JNJ-38518168 100 mg/dag [n=12] of placebo [n=6]).

Een Data Monitoring Committee (DMC * Commissie voor Gegevenscontrole) bestaande uit clinici van de opdrachtgever en statistici en/of andere personen die niet betrokken zijn bij het voeren van het onderzoek zullen de onderzoeksgegevens permanent controleren op veiligheid. Er worden twee keer tussentijdse analyses van niet-geblindeerde gegevens uitgevoerd en dan door de DMC gecontroleerd: veiligheidsgegevens wanneer ongeveer 20% van de patiënten week 12 hebben voltooid, en veiligheids- en werkzaamheidsgegevens wanneer ongeveer 50% van de patiënten week 12 hebben voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke patiënt krijgt een van de volgende behandelingen: > JNJ-38518168 100 mg eenmaal daags gedurende 12 weken > Overeenstemmende placebocapsules eenmaal daags gedurende 12 weken Het onderzoeksgeneesmiddel worden geleverd in 50 mg capsules. Alle patiënten starten met een dosering van 100 mg eenmaal daags, 's ochtends in te nemen op een nuchtere maag met water. De dosering kan worden verminderd naar 50 mg eenmaal daags wanneer het onderzoeksgeneesmiddel niet goed wordt verdragen. De medische toezichthouder op het klinische onderzoek moet op de hoogte worden gebracht van de dosisverminderingen. Wanneer de dosering van een patiënt wordt verlaagd naar 50 mg eenmaal daags, blijft die dosering aangehouden tot het einde van het onderzoek. Alle patiënten die deelnemen aan het protocol Er worden bloedmonsters genomen bij alle patiënten op de tijdstippen die zijn aangeduid in het tijd- en bezoekschema voor de volgende metingen: > Meting van biomerkers, inclusief maar zonder hiertoe beperkt te zijn: ontstekingsmerkers, autoantilichamen, synovium/kraakbeen/botmerkers en andere categorieën biomerkers die eventueel zijn betrokken bij de ontwikkeling en progressie van reumatoïde artritis of die verband houden met het werkingsmechanisme van JNJ-38518168. > Microarray- en RT-PCR-analyse van het RNA De patiënten die deelnemen aan het subonderzoek met een synoviale biopsie De volgende metingen worden uitgevoerd in geselecteerde centra in een subgroep van ongeveer 18 patiënten (JNJ-38518168 100 mg/dag [n=12] of placebo [n=6]) op de tijdstippen aangeduid in het tijd- en bezoekschema: > Monsters van synoviaal biopt genomen gedurende de artroscopie of echogeleide biopsie van een of meer ontstoken gewrichten. > Een synoviale ontsteking wordt gemeten via immuunhistochemie en analyse van digitale beeldvorming. > De RNA en epigenoomprofielen zullen worden geanalyseerd in synoviaal weefsel op basis van microarray- en andere technologieën. FARMACOKINETISCHE/FARMACODYNAMISCHE EVALUATIES Er kan een exploratieve PK/PD modellering worden gevoerd om de relatie te bepalen tussen de plasmaconcentraties van JNJ-38518168 en de werkzaamheidsscores zoals DAS28, ACR responspercentages en biomerkers. FARMACOGENOMISCHE EVALUATIES Een optioneel farmacogenomisch bloedmonster (10 ml) zal worden genomen voor farmacogenomisch onderzoek (als de lokale regelgeving dit toelaat).

Inschatting van belasting en risico

VEILIGHEIDSEVALUATIES

De bijwerkingen en de gelijktijdig genomen geneesmiddelen worden opgetekend vanaf het tijdstip van de ondertekening van het toestemmingsformulier tot het

einde van het onderzoek. De klinische laboratoriumtests, vitale tekenen en ecg's (12 afleidingen) worden geregistreerd tijdens de hele duur van het onderzoek op de tijdstippen bepaald in het tijd- en bezoekschema.

Wanneer een patiënt op om het even welk ogenblik na de randomisering een ecg heeft met QTcF > 480 msec maar < 500 msec, moet de dosering verplicht worden verlaagd naar 50 mg eenmaal daags met een herhalings-ecg één week later.

Bovendien wordt de onderzoeksmedicatie stopgezet wanneer het QTcF interval [QT-interval gecorrigeerd op basis van formule van Fridericia] blijft toenemen tot een absolute waarde > 500 msec of wanneer er een verandering is > 60 msec ten opzichte van het baseline-interval (gemiddelde van 3 ecg's bij randomisering) OF wanneer er een aanhoudend QTcF interval is van > 480 msec maar < 500 msec bij een herhalings-ecg één week na het verminderen van de dosering.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr.Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr.Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
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)

- Hebben en gediagnostiseerd reumatoide artritis bij screening, positief bevestigd door of anti-CCP antilichaam of reumatoide factoren in het bloed.
- Hebben actieve reumatoide artritis (RA) bij screening en start. Actieve RA is als volgt gedefinieerd:
 - a. Serum CRP > boven de normaalwaarden zijn (alleen bij screening)
 - b. 66/68 gewrichtstellingen:
 - * Deelnemers aan "Hoofd onderzoek": ten minste 6 gezwollen en gevoelige gewrichten, gebruik makend van een 66/68 gewrichtstelling bij screening en start.
 - * Synoviaal biopsie sub onderzoek patiënten: minmaal 4 gezwollen en gevoelige gewrichten, gebruik makend van een 66/68 gewrichtstelling met klinisch ontstoken knie- of enkel gewricht bij screening en start.
- Zijn behandeld met methotrexate (MTX), en dit goed werd verdragen, waarbij een stabiele dosering tussen 7,5 en 25 mg per week werd gebruikt gedurende minimaal 4 weken voor start van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die de diagnose RA "functional class IV" hebben, volgens de American College of Rheumatology criteria welke al minstens 6 maanden bestaat voor start van onderzoek.
- Patiënten die andere inflammatoire ziekten hebben (inclusief, maar niet beperkt tot ankylosing spondylitis, systemische lupus erythematosus, en de ziekte van Lyme).
- Patiënten die momenteel symptomen hebben van lever- of nier insufficiëntie, of hart, bloedvat, long, maag-dar, endocrien, neurologisch, psychiatrische of stofwisselings problemen hebben die ernstig, progressief of ongecontroleerd zijn, naar oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2
Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2009
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	JNJ-38518168
Generieke naam:	JNJ-38518168

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2010
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	EUCTR2009-012118-27-NL
CCMO	NL28359.018.09