

Een fase IIIb, multi-centra studie met een dubbel-blinde placebo-gecontroleerde randomisatie periode van 12 weken, gevolgd door een open-label extensie fase voor de evaluatie van de veiligheid en effectiviteit van certolizumab pegol toegediend aan patiënten met active reumatoïde artritis.

Gepubliceerd: 24-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het bepalen van de klinische response score gemeten volgens de American College of Rheumatology opgestelde criteria voor de ACR20 (reductie van 20%) Secundaire Doelen: • Het bepalen : Voor alle patiënten in week 12 en elke volgende 8 weken en tijdens de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33758

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C87094 / REALISTIC

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Aandoening

reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Pharma

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti TNF, cerolizumab pegol, reumatoïde artritis (RA), ziekteverloop beïnvloedende geneesmiddelen tegen reuma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

ACR20 score in week 12.

Secundaire uitkomstmaten

Voor alle patiënten in week 12:

- ACR50 and ACR70 score;
- Verandering t.o.v. baseline in DAS28(CRP), SDAI en CDAI scores;
- DAS28(CRP) remissie (<2.6) score, SDAI remission (≤ 3.3) score and CDAI remission (≤ 2.8) score;
- Verandering t.o.v. baseline in individuele componenten van de ACR, inclusief TJC, SJC, HAQ-DI, CRP, beoordeling van de patiënt over artritis pijn-VAS, beoordeling van de patient over ziekte-activiteit-VAS en beoordeling van arts over ziekte-activiteit -VAS;
- Tijd van randomizatie tot aanhoudend ACR20 in twee opeenvolgende visite*s of

voor week 12;

- EULAR response criteria.

Elke 8 weken en tijdens de visite voor voltooiing/vroegtijdige beëindiging van de studie in de groep die na 12 weken nog in de studie zit:

- ACR20/50/70 score.

- Verandering t.o.v. baseline in DAS28(CRP), SDAI and CDAI scores.

- DAS28(CRP) remissie (<2.6) score, SDAI remission (≤ 3.3) score and CDAI remission (≤ 2.8) score;

- Verandering t.o.v. baseline in individuele componenten van de ACR, inclusief TJC, SJC, HAQ-DI, CRP, beoordeling van de patiënt over artritis pijn-VAS, beoordeling van de patient over ziekte-activiteit-VAS en beoordeling van arts over ziekte-activiteit -VAS;

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde Artritis (RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte. RA wordt geassocieerd met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. De ziekte wordt gekarakteriseerd door een ontsteking in beweeglijke gewrichten die kan resulteren in pijn, zwelling en schade aan het gewricht met vervorming en progressieve beperkingen en vermindering van de kwaliteit van het leven van de patiënt. Naar schatting lijdt ongeveer 1% van de wereldbevolking aan RA.

RA is moeilijk te behandelen: de ziekte is vaak onvoorspelbaar en huidige toegepaste therapieën worden geassocieerd met verschillende niveaus van efficiëntie en kunnen worden gerelateerd aan aanzienlijke toxiciteit. Voor de behandeling van RA worden NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), cyclooxygenase-2 (COX-2) selectieve remmers, corticosteroïden en ziekteverloop beïnvloedende geneesmiddelen tegen reuma (disease-modifying antirheumatic drugs =DMARDs) toegepast.

Aangezien steeds meer data aangeven dat het beter is om een agressievere therapie zoals DMARD vroeger in het ziekteverloop in te zetten (evenals de combinatie van DMARD therapieën) is er vraag naar efficiëntere en/of beter verdraagbare therapieën. Een aanzienlijke toevoeging aan de RA therapieën is de ontwikkeling van een nieuwe categorie van biologische DMARDs, met name tumor necrosis factor alpha (TNF α) neutraliserende therapieën. Het is aangetoond dat het pro-inflammatoire cytokine TNF α een centrale rol in RA speelt. Certolizumab pegol (CZP) is een geconstrueerd, humaan, Fab* fragment antilichaam geproduceerd in E. coli met humaan TNF specificiteit dat is geconjugeerd aan polyethyleen glycol (PEG).

Combinatie therapie van traditionele DMARD en anti TNF middelen in patiënten met een onvolledige respons op DMARD heeft aangetoond de ziekte-activiteit aanzienlijk te verminderen, de lichamelijke functie te verbeteren, de radiologisch waarneembare progressie te vertragen en klinische remissie te induceren in vergelijking met DMARD monotherapie. Anti TNF therapie is daarom een belangrijke vooruitgang in de behandeling van RA.

Certolizumab Pegol (CZP) is effectief in de behandeling in van RA in combinatie met methotrexaat (MTX) of als monotherapie. Een gedetailleerde beoordeling van CZP in combinatie met een groot aantal traditionele DMARD algemeen gebruikt in de behandeling van patiënten met RA in de kliniek ontbreekt echter.

Er is onvoldoende data over CZP in patiënten die eerder met anti TNF middelen behandeld zijn. Er is behoefte aan aanvullende data om de veiligheid en effectiviteit van het wisselen tussen TNF antagonisten in de klinische praktijk te documenteren voor behandelingsrichtlijnen na falende anti TNF therapie.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de klinische response score gemeten volgens de American College of Rheumatology opgestelde criteria voor de ACR20 (reductie van 20%)

Secundaire Doelen:

- Het bepalen :

Voor alle patiënten in week 12 en elke volgende 8 weken en tijdens de visite voor voltooiing/vroegtijdige beëindiging van de studie:

- Klinische response score
- Vermindering van ziekte-activiteit
- Bereiken van klinische remissie

Aanvullend in week 12:

- Verbetering in de individuele componenten van de ACR criteria
- Tijd tot bereiken van de ACR20
- European League Against Rheumatism (EULAR) response

Aanvullend elke 8 weken en tijdens de visite voor voltooiing/vroegtijdige beëindiging van de studie:

- Verandering ten opzicht van baseline voor elke waarde van de individuele

componenten van de ACR criteria.

- Tolerantie en veiligheid van CZP therapie gedurende de eerste 12 weken van de behandeling en gedurende de open-label behandeling extensie periode
- Het evalueren van de invloed van enkele karakteristieken (zoals beschreven in het protocol) op de ACR20 score in week 12 en op aantal ongewenste bijwerkingen (Adverse Events) met CZP therapie

Onderzoeksopzet

Een fase IIIb, multicentrische studie met een 12 weken durende dubbel-blinde, placebo gecontroleerde periode gevolgd door een open-label extensie fase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen 400 mg CZP toegediend krijgen in week 0, 2 en 4 en daarna elke 2 weken 200 mg CZP of placebo tot en met week 10. Vanaf week 12 zullen alle patiënten 200 mg open-label CZP om de week toegediend krijgen. Tijdens de dubbel-blinde fase zal de studiemedicatie in het ziekenhuis door het studieteam worden toegediend. In de open-label fase zullen patiënten geleerd worden zelf de medicatie toe te dienen. Patiënten die zelf de studiemedicatie kunnen toedienen en thuis over geschikte bewaarcondities beschikken mogen zelf thuis de studiemedicatie toedienen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De belasting bestaat uit de subcutane injecties met studiemedicatie waarvoor de patiënt het ziekenhuis om de week moet bezoeken gedurende de eerste 12 weken. Na 12 weken mag de patiënt zichzelf thuis injecteren. In dit geval, hoeft de patiënt slechts elke 8 weken het ziekenhuis te bezoeken.

Voordelen:

CZP 400 mg sc elke week is efficiënt gebleken in vermindering van de tekenen en symptomen van RA and voorkomen van structurele schade aan de gewrichten. CZP heeft een snel werkingsmechanisme zoals gebleken in 2 fase 3 studies. Het voordeel van het C87094 protocol is de mogelijke beschikbaarheid in de toekomst van een nieuwe behandeling van RA, met een mogelijke effectiviteit in een bredere populatie van RA patiënten.

Risico's:

CZP is een TNF α antagonist waarvan bekend is dat er een associatie bestaat met infecties die behandeling vereisen en reactivatie van latente tuberculose. Er is ook een verband gerapporteerd met de ontwikkeling van leukemie en lymfomen (onbekend of er een causaal verband bestaat of dat er sprake is van een versturende factor). Andere ongewenste bijwerkingen die soms voorkomen in

patiënten behandeld met TNF α antagonisten zijn aangeboren hartafwijkingen, medicijngeïnduceerde lupus, insulsten, demyeliniserende ziekten en pancytopenie.

Er is momenteel te weinig veiligheidsdata om te kunnen bepalen of CZP behandeling ook geassocieerd zijn met deze AEs. Het C87094 protocol sluit patiënten uit die een verhoogd risico hebben op dergelijke AEs.

Contactpersonen

Publiek

UCB Pharma

Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
België

Wetenschappelijk

UCB Pharma

Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
België

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. Patiënten moeten lijden aan volwassen reumatoïde artritis waarbij tenminste 3 maanden geleden de diagnose gesteld is zoals gedefinieerd in de Amerikaanse reuma-associatie classificatie criteria uit 1987.
2. Patiënten moeten actieve reumatoïde artritis hebben, gedefinieerd als:
 - ≥ 5 pijnlijke gewrichten (van 28 gewrichten) bij Screening and Baseline; en
 - ≥ 4 gezwollen gewrichten (van 28 gewrichten) bij Screening and Baseline; en
 - ≥ 10 mg/L CRP en/of ≥ 28 mm/uur ESR (Westergren) ten tijde van screening.
3. Patiënten moeten een onvoldoende respons op of intolerantie tegen tenminste 1 traditionele DMARD.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bij de patiënten mag geen diagnose gesteld zijn van een andere inflammatoire artritis (bijv. arthritis psoriatica of ziekte van Bechterew).
2. Patiënten mogen niet >3 artroplastieken hebben ondergaan als gevolg van RA en/of Steinbrocker IV functionele capaciteit.
3. Patiënten mogen geen secundaire, niet-inflammatoire type artritis hebben (bijv. osteoartritis of fibromyalgie) dat naar mening van de onderzoeker symptomatisch genoeg is om te interfereren met evaluatie van het effect van de onderzoeksmedicatie op de primaire RA diagnose van de patiënt.
4. Patiënten mogen geen geschiedenis van ontstoken gewrichtsprothesen hebben van een nog aanwezige prothese.
5. Patiënten mogen geen biologische therapie voor RA hebben gehad in de 2 maanden voorafgaande aan de baseline visite, met uitzondering van Etanercept en Anakinra waarvoor een wash-out periode van 1 maand voldoende is.
6. Patiënten die stoppen of gestopt zijn met een biologische RA therapie mogen geen ernstige hypersensitiviteit reactie of een anafylactische shock hebben ontwikkeld tegen meer dan 1 verschillende biologische middelen.
7. Patiënten mogen niet met meer dan 2 anti-TNF middelen behandeld zijn voorafgaande aan deelname van de studie.
8. Patiënten mogen geen behandeling met Rituximab en/of Abatacept hebben gehad.
9. Patiënten met een geschiedenis van chronische infectie (meer dan 4 episoden in het voorafgaande jaar waarbij behandeling met antibiotica/anti-virale middelen nodig waren), recentelijke ernstige of levensbedreigende infectie afgelopen 6 maanden (inclusie Herpes Zoster), of enig huidig teken of symptoom dat wijst op een infectie.
10. Patiënten met (geschiedenis van) open TBC, voor TBC-positieve röntgenfoto, of positive PPD huidtest of in nauw contact zijnde met een persoon met open TBC. Patiënten met een PPD skin test ≥ 5 mm kunnen in de studie, op voorwaarde dat open TBC is uitgesloten en zij afdoende behandeld zijn voor latente TBC en dat de behandeling tenminste 1 maand voor de eerste toediening van CZP is gestart.
11. Patiënten met een hoog risico voor infecties (bijv. beenzweren, blaascatheter en

persisterende/terugkerende luchtweg infectie en patiënten die permanent bedlegerig of rolstoelgebonden zijn).

12. Patiënten met een geschiedenis of symptomen van een lymfoproliferatieve aandoening inclusief lymfomen.

13. Patiënten bekend met acuut of chronisch virale Hepatitis B of C.

14. Patiënten bekend met HIV infectie.

15. Patiënten die gevaccineerd worden (met levend of afgezwakt vaccin) in de acht weken voorafgaande aan de baseline (bijv. parenterale influenza en pneumococ vaccinaties zijn toegestaan, maar nasale influenza vaccinatie niet).

16. Aanwezige maligniteit of geschiedenis van maligniteit (anders dan 5 jaar geleden succesvolle cervix kanker of basaal cel carcinoma).

17. Patiënten met een recente geschiedenis van ernstige, progressieve en/of oncontroleerbare nier, lever, hematologische, endocriene, pulmonaire, cardiale, neurologische of cerebrale aandoening.

18. Patiënten met klasse II of IV decompensatio cordis volgens de NYHA classificatie criteria (1964).

19. Patiënten met geschiedenis van of een verdenking op demyelinisatie aandoening van het centrale zenuwstelsel (biv. multiple sclerose of gezichtzenuwontsteking).

20. Patiënten met een geschiedenis van een ongewenste bijwerking op PEG.

21. Patiënten mogen geen aanpassing in dosis van NSAIDs/COX-2 inhibitors hebben gehad 7 dagen voorafgaande aan baseline, noch een dosisaanpassing van orale corticosteroiden 14 dagen voorafgaande aan baseline. Patiënten mogen geen IM/IV/IA corticosteroiden of IA hyaluronzuur hebben gehad 28 dagen voorafgaande aan baseline. Patiënten mogen geen DMARDs hebben gehad 3 maanden voorafgaande aan baseline.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 03-08-2009
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Certolizumab pegol (Cimzia®)
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-12-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2008-005427-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00717236
CCMO	NL25860.058.08