

Multi-centrum studie bestaande uit een 16 weken dubbelblinde, placebo gecontroleerde (gedurende de 1e 2 weken) gerandomizeerde periode, gevolgt door een 24 weken open-label vervolg periode om de met Magnetic Resonance Image bevestigde vroege respons op Certolizumab Pegol te bepalen in patiënten met active reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 28-09-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het doel van deze studie is het vaststellen van het eerste tijdstip waarop de OMERACT RAMRIS-score voor de activiteit van synovitis statistisch significant verminderd is in vergelijking met de baseline, als respons op de behandeling met certolizumab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34044

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MARVELOUS

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Pharma

Overige ondersteuning: UCB Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Active reumatoïde artritis, Certolizumab Pegol, Magnetic Resonance Imaging, Vroege Respons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van de baseline (dag 0) in de OMERACT

RAMRIS-synovitisscore met MRI (gadoliniumhoudend contrastmiddel) van één hand

en pols op dag 7, 14, 28 en in week 8 en 16.

Secundaire uitkomstmaten

1. Dynamische MRI-parameters van IRE, maximale verbetering (E max) en tijd van aanvang van de verbetering (Tonset) op dag 0, 7, 14, 28 en in week 8 en 16.

2. Samenhang van vermindering van synovitis zoals door MRI gemeten in week 16

met:

* EULAR-respons

* ACRp-respons

* DAS28-respons

* Vroege wijzigingen in de mineraaldichtheid van de handbotten zoals gemeten door DXR

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MRI is de enige niet-invasieve techniek die gelijktijdige beoordeling mogelijk maakt van alle delen van het vrij beweegbare gewricht, inclusief synovia, kraakbeen en bot, zonder gebruik van bestraling. Er bestaan gevalideerde criteria voor zowel de activiteit van de synovitis als voor destructieve veranderingen (Lassere et al, 2003). Aan de hand van het OMERACT RAMRIS (RA-MRI scoring)-systeem worden bot-erosies, bot-oedeem en synovitis beoordeeld. Bij OMERACT RAMRIS wordt de synovitis beoordeeld als de maximale verbetering van de synovia na infusie met een gadoliniumhoudend contrastmiddel.

Naast RAMRIS kan ook een relatief vroeg verbeteringspercentage (RER) worden gemeten. Dit is afhankelijk van de synoviale vasculariteit en de capillaire permeabiliteit, die gevoelig zijn voor de veranderingen in de ontstekingsactiviteit. Zodoende biedt het vroege verbeteringspercentage een snel reagerende en nauwkeurige techniek om de veranderingen in de synoviale ontsteking te beoordelen.

RER stemt goed overeen met de gewrichtspijn, ESR en de erosieve progressie (Huang J et al 2000). De metingen van het verbeteringspercentage hebben ook een goede inter-reader/inter-scan-reproduceerbaarheid (Lassere et al 2003). De meting is echter afhankelijk van de nauwkeurigheid van de beeldvormingstechniek en -apparatuur (Hodgon RJ et al, 2008). Daarom zullen we uitsluitend 3 MRI-parameters gebruiken en zal dezelfde persoon zorgdragen voor de standaardisering van de meettechnieken en -protocollen.

Eerdere studies hebben veranderingen van 25% tot 40% in de dynamische MRI-metingen van artritis aangetoond na 16 weken behandeling met abatacept (Rosengren S et al., 2008). De grootste verandering vond plaats in het initiële (vroege) verbeteringspercentage. Geen enkele studie heeft echter gekeken naar het vroegste tijdstip, wanneer de behandeling met biologische middelen of DMARD's begint te werken op het ontstekingsproces in de synovia. Certolizumab pegol (CZP) is een ideaal middel om het thema te bestuderen, omdat er al 1 week na het begin van de behandeling met CZP klinische respons wordt waargenomen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het vaststellen van het eerste tijdstip waarop de OMERACT RAMRIS-score voor de activiteit van synovitis statistisch significant verminderd is in vergelijking met de baseline, als respons op de behandeling met certolizumab pegol (CZP).

Verder zal het vroege verbeteringspercentage, dat 7 dagen na de baseline begint, gemeten worden. Dit zal waardevolle informatie verschaffen over de kinetiek van CZP en zal helpen om richting te geven aan toekomstige onderzoeken.

De werkzaamheid van CZP met betrekking tot bot-oedeem en boterosie en het verder karakteriseren van het proces van boterosie zal onderzocht worden.

De verdraagbaarheid en veiligheid van de behandeling met CZP zal geëvalueerd worden

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3b-studie. Gekwalificeerde patiënten worden gerandomiseerd (in een verhouding van 2:1) en krijgen ofwel:

- 400 mg CZP in week 0, 2 en 4, gevolgd door 200 mg en placebo in week 6 en 200 mg in week 8, 10, 12, 14 en 16,
- of placebo op dag 0 (2 injecties) en dan 400 mg CZP in week 2, 4 en 6, gevolgd door 200 mg in week 8, 10, 12, 14 en 16.

De studiestudiepopulatie zal bestaan uit proefpersonen met een diagnose van tijdens de volwassenheid begonnen RA met een duur van minimaal 3 maanden en maximaal 15 jaar, zoals bepaald door de classificatiecriteria uit 1987 van het Amerikaanse College van Reumatologie. Verder moeten proefpersonen ten minste 12 weken bezig zijn met de behandeling met DMARD's en moeten de dosering en manier van toedienen ten minste 8 weken voor de baseline stabiel zijn. Proefpersonen mogen doorgaan met hun huidige niet-biologische behandelingsregimes voor RA, als de regimes niet gewijzigd worden tijdens de dubbelblinde studieperiode (16 weken). De orale corticosteroïde prednison (≤ 10 mg per dag) is toegestaan als het doseringsregime en/of de toedieningsweg niet veranderd is in de 28 dagen voor de baseline.

Na week 16 worden de proefpersonen in de gelegenheid gesteld om tot de open-label fase toe te treden en 6 maanden lang elke 2 weken kosteloos 200 mg CZP te ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- 400 mg CZP in week 0, 2 en 4, gevolgd door 200 mg en placebo in week 6 en 200 mg in week 8, 10, 12, 14 en 16, • of placebo op dag 0 (2 injecties) en dan 400 mg CZP in week 2, 4 en 6, gevolgd door 200 mg in week 8, 10, 12, 14 en 16. De studieduur per proefpersoon zal

ongeveer 14 maanden zijn, bestaande uit een screeningperiode van 1 maand, een dubbelblinde periode van 4 maanden (inclusief een initiële placebogecontroleerde periode van 2 weken), een open-label periode van 6 maanden, en een follow-up periode voor beoordeling van de veiligheid van 2,5 maand, waarbij er 10 weken na toediening van de laatste dosis geneesmiddel telefonisch follow-up contact plaatsvindt voor beoordeling van de veiligheid.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen:

Gedurende de studie zal de gezondheid van de patiënten nauwkeurig worden gemonitord. Medicatie zal gratis verstrekt worden door UCB tijdens deelname aan de studie. Patiënten kunnen mogelijk baat hebben bij de effecten van de studiemedicatie op hun symptomen. De informatie uit dit onderzoek zal mensen met RA mogelijk in de toekomst beter kunnen helpen. De MRI informatie verzameld tijdens de studie zal de onderzoekers helpen om de eerste snelle response van CZP na de eerste toediening te evalueren.

Belasting en risico's

Data gebaseerd op klinisch onderzoek met meer dan 5100 patiënten (omvattende 126 gezonde vrijwilligers, 117 psoriasis patiënten, 2511 patiënten met de ziekte van Crohn en 2367 patiënten met RA) die tenminste 1 dosis CZP hebben ontvangen laten het volgende zien. Patiënten hebben de gevriesdroogde vorm (poeder) of CZP als vloeistof gekregen. CZP werd goed getolereerd met een acceptabel veiligheidsprofiel. De volgende bijwerkingen zijn iets meer vertegenwoordigd in RA patiënten die CZP kregen in tegenstelling tot de placebo groep: infecties (long, urineweg en keel infecties: bacterieel en virus), hoofdpijn, hoge bloeddruk, rugpijn, uitslag, koorts, verhoogde leverenzymactiviteit en vermoeidheid. Meer ernstige bijwerkingen kwamen ook voor in patiënten die CZP kregen resulterend in ziekenhuisopname of dood.

Ernstige bijwerkingen:

Behandelingen die TNF (tumor necrosis factor) blokkeren hebben effect op de mogelijkheid van het lichaam om infecties te bestrijden. Proefpersonen die deelnemen aan studies met CZP hebben mogelijk een verhoogde kans op infecties waarvan sommige ernstig zijn of resulteren in dood. De ernstige bijwerkingen kwamen voor in proefpersonen die ook andere immuunsysteem onderdrukkende middelen gebruiken zoals methotrexaat, azathioprine, of corticosteroiden. Sommige ernstige infecties in patiënten die CZP gebruikten waren tuberculosis, sepsis (ernstige bloedinfectie), longontsteking en pyelonephritis (nier-infectie). Volgens de behandelend arts waren niet alle infecties gerelateerd aan de studiemedicatie.

Het gebruik van TNF remmers zoals CZP vergroten mogelijk de kans om actieve TB

te krijgen

Invasieve schimmel en gist infecties zoals histoplasmosis (infectie met *Histoplasma capsulatum* schimmel), coccidioidomycosis (infectie met *Coccidioides immitis* schimmel), paracoccidioidomycosis (infectie met *Paracoccidioides brasiliensis* schimmel), aspergillose (infectie met *Aspergillus fumigatus* schimmel) en pneumocystose (infectie met *Pneumocystis jirovecii* schimmel) kunnen mogelijk ontwikkelen in patiënten die TNF remmers gebruiken zoals CZP. Deze schimmelinfecties zijn erg zeldzaam.

De US Food and Drug Administration (FDA) waarschuwt dat bepaalde soorten kanker zoals lymfoma en leukemie gemeld zijn in patiënten die TNF remmers nemen.

Contactpersonen

Publiek

UCB Pharma

Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussel
BE

Wetenschappelijk

UCB Pharma

Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussel
BE

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. Er wordt een schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier, dat is goedgekeurd door een institutionele toezichtsraad/onafhankelijke ethische commissie, ondertekend en gedateerd door de proefpersoon of door de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger.
2. De proefpersoon/wettelijk vertegenwoordiger wordt beschouwd als betrouwbaar en in staat om zich te houden aan het protocol (bijvoorbeeld om de dagboeken te begrijpen en in te vullen), het visiteschema of het medicatie gebruik, naar het oordeel van de onderzoeker.
3. Proefpersonen moeten bij de screeningsvisite ten minste 18 jaar zijn.
4. Vrouwelijke proefpersonen moeten minstens 1 jaar postmenopauzaal zijn, door een chirurgische ingreep geen kinderen meer kunnen krijgen of doeltreffend een aanvaardbare anticonceptiemethode toepassen (orale/parenterale/implanteerbare hormonale anticonceptie, spiraaltje, of barrièremethode plus zaaddodend middel). Enkel onthouding is geen aanvaardbare methode. Proefpersonen moeten ermee instemmen om afdoende anticonceptie te gebruiken tijdens de studie en gedurende 10 weken na hun laatste dosis CZP (of langer, indien vereist door de lokale regelgeving).
5. Proefpersonen moeten gediagnosticeerd zijn met tijdens de volwassenheid begonnen RA met een duur van minimaal 3 maanden en maximaal 15 jaar, zoals bepaald door de classificatiecriteria uit 1987 van het Amerikaanse College van Reumatologie.
6. De reumatoïde factor van proefpersonen moet positief en/of anti-CCP-positief zijn.
7. Proefpersonen moeten actieve RA hebben, zoals bepaald door:
 - ≥ 1 pijnlijke gewrichten en ≥ 1 gezwollen gewrichten (bij de baseline) in het afgebeelde gewrichtsgebied van 1 pols en hand (MCP2-5); en
 - ≥ 3 pijnlijke gewrichten (gewrichtstelling 28) bij de baseline; en
 - ≥ 3 gezwollen gewrichten (gewrichtstelling 28) bij de baseline.
8. Proefpersonen moeten ten minste 12 weken bezig zijn met de behandeling met DMARD's en de dosering en toedieningsvorm moeten ten minste 8 weken voor de baseline stabiel zijn.
9. Proefpersonen moeten in staat en bereid zijn om aan de vereisten van het studieprotocol te voldoen.
10. De creatinineconcentratie van proefpersonen moet tijdens de 4 weken voor de baseline binnen de normale grenzen zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft eerder aan deze studie deelgenomen of is eerder toegewezen aan behandeling in een studie van de medicatie die in deze studie wordt onderzocht.
2. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van chronisch alcohol- of drugsmisbruik binnen de afgelopen 6 maanden.

3. De proefpersoon heeft een medische of psychiatrische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon om aan deze studie deel te nemen, in gevaar zou kunnen brengen of aantasten.
4. De proefpersoon heeft een vastgestelde overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het studiegeneesmiddel, zoals vermeld in dit protocol. ;Redenen voor uitsluiting die aan de ziekte RA gerelateerd zijn;5. Proefpersonen mogen geen secundaire, niet-inflammatoir type musculoskeletale aandoening (bijv. artrose of fibromyalgie) hebben dat naar het oordeel van de onderzoeker symptomatisch genoeg is om de evaluatie van het effect van het studiegeneesmiddel op de primaire diagnose van RA van de proefpersoon te beïnvloeden.;6. Proefpersonen mogen geen diagnose hebben van welke andere inflammatoire artritis dan ook (bijv. artritis psoriatica of ankylosing spondylitis).;7. Proefpersonen mogen geen voorgeschiedenis hebben van een geïnfecteerde gewrichtsprothese op elk moment met die prothese nog op zijn plaats.;8. Proefpersonen mogen geen enkel van de verboden geneesmiddelen hebben ontvangen die vermeld staan in de volgende tabel: Zie tabel 6.1 verboden medication, protocol bladzijde 30;9. Proefpersonen mogen geen enkel experimentele niet-biologische behandeling ontvangen hebben in de 3 maanden of binnen 5 halfwaardetijden voor de baseline (wat hiervan het langste is).;10. Proefpersonen mogen geen enkel experimenteel biologisch middel ontvangen hebben in de 3 maanden of binnen 5 halfwaardetijden voor de baseline (wat hiervan het langste is).;11. Proefpersonen mogen geen behandeling met infliximab of abatacept ontvangen hebben in de 3 maanden voor de baseline.;12. Proefpersonen mogen geen behandeling met adalimumab, golimumab of etanercept ontvangen hebben in de 2 maanden voor de baseline.;13. Proefpersonen mogen geen behandeling met rituximab ontvangen hebben.;14. Proefpersonen mogen niet meer dan 1 biologisch middel ontvangen hebben.;15. Proefpersonen mogen niet hebben gefaald (d.w.z. er is nooit een betekenisvolle verbetering bereikt) voor een eerdere anti-TNF-behandeling.;16. Proefpersonen mogen niet gecontra-indiceerd zijn voor MRI en contrastmiddel.;Uitsluiting op grond van medische voorgeschiedenis;17. Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen twaalf weken na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.;18. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van chronische infectie (in het afgelopen jaar meer dan 4 episodes waarvoor antibiotica/antivirale middelen nodig waren), recente ernstige of levensbedreigende infectie binnen 6 maanden (inclusief herpes zoster), of tekenen of symptomen op dat moment die op een infectie kunnen wijzen.;19. Vastgestelde tb-ziekte, hoog risico op het oplopen van TB-infectie of latente TB-infectie:
- a. Vastgestelde TB-ziekte
- Op dat moment actieve TB-ziekte of klinische tekenen en symptomen die tb doen vermoeden.
 - Eerdere voorgeschiedenis of actieve TB-ziekte waarbij enig orgaanstelsel is aangetast (klinisch gedocumenteerd).
 - Evidentie, in de vorm van een röntgenfoto van de borstkas, van voorbijge actieve tb-ziekte (niet klinisch gedocumenteerd), hetgeen apicale longfibrose, pleurale verdikking, verkalkte longknobbeltjes, verkalkte hilaire lymfeklieren, pericardiale verkalking kan inhouden.
- b. Hoog risico op het oplopen van TB-infectie
- Vastgesteld contact met een andere persoon met actieve tb-ziekte <3 maanden voor de screening.
 - Hoog risico op toekomstig contact met een andere persoon met actieve TB-ziekte:
- 1. Tijd doorgebracht in een omgeving waar gezondheidszorg verstrekt wordt.

- 2. Tijd doorgebracht in een institutionele omgeving.
- c. Latente TB-infectie - Proefpersonen die niet voldoen aan criteria *a* of *b* maar die wel voldoen aan een van de volgende criteria, ongeacht eerdere behandeling voor tb:
 - Op dat moment PPD-positief (+) (test moet ≤ 3 maanden voor de screening uitgevoerd zijn)
 - of
 - eerder gedocumenteerde voorgeschiedenis van een ernstige positieve PPD-reactie (test uitgevoerd > 3 maanden voor de screening) en
- 1. Elispot (uitgevoerd ≤ 3 maanden voor de screening) positief of onbepaald, of
- 2. QuantiFERON (uitgevoerd ≤ 3 maanden voor de screening, alleen indien Elispot niet beschikbaar is) positief of onbepaald.
- Bij proefpersonen zonder gedocumenteerde voorgeschiedenis van een ernstige positieve PPD-test kan de PPD-test uitsluitend voor de screening uitgevoerd worden.
- Uitzondering op exclusie *c* is enkel toegestaan als met de behandeling voor latente TB-infectie minstens 1 maand voor de toediening van het studiegeneesmiddel begonnen wordt of begonnen is en als de behandeling nog voortduurt op het moment van toetreding tot de studie.
- Een positieve PPD-reactie wordt gedefinieerd als een induratie van ≥ 5 mm 48 tot 72 uur na intradermale injectering van 5 TU PPD-S of 2 TU PPD-RT23, ongeacht de voorgeschiedenis van BCG-vaccinatie van de proefpersoon.
- Verslagen van resultaten van een PPD-test die niet bij de screening genomen is maar (≤ 3 maanden voor de screening uitgevoerd) die van elders afkomstig zijn, moeten de exacte induratiemeting bevatten.
- Behandeling voor latente TB-infectie omvat bijvoorbeeld een behandeling met isonicotinezuur-hydrazide/isoniazide (INH) gedurende 9 maanden (met vitamine B6); men zou een ander behandelingsregime voor latente tb-infectie in overweging moeten nemen als de proefpersoon in een land woont, of daar pas uit geëmigreerd is, met een hoog endemisch percentage van INH-resistente TB of TB die resistent is tegen meerdere geneesmiddelen.;20. Patiënten met een hoog risico op infectie (bijv. beenzweren, een vaste blaaskatheter en permanente of terugkerende borstkasinfecties en patiënten die permanent bedlegerig zijn of in een rolstoel zitten).;21. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een lymfoproliferatieve afwijking, inclusief lymfoom of tekenen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een lymfoproliferatieve ziekte. ;22. Proefpersonen met gelijktijdige acute of chronische virale hepatitis B of C. ;23. Proefpersonen met een vastgestelde infectie door het humaan-immunodeficiëntievirus (hiv).;24. Proefpersonen die een levend of verzwakt vaccin krijgen binnen 8 weken voor de baseline (bijv. Geïnactiveerd parenteraal griepvaccin en pneumokokkenvaccins zijn toegestaan, maar influenzavaccins via de neus niet).;25. Kwaadaardige kanker of een voorgeschiedenis van kwaadaardige kanker (behalve een baarmoederhalscarcinoom of basaalcelcarcinoom dat meer dan 5 jaar voor de screening met succes behandeld is).;26. Proefpersonen met een huidige of recente voorgeschiedenis van ernstige, progressieve en/of niet onder controle zijnde aandoening aan de nieren, de lever, het bloed, het maag-darmstelsel, het hormoonstelsel, de longen, het hart, het zenuwstelsel of de hersenen.;27. Proefpersonen met congestief hartfalen klasse III of IV volgens de classificatiecriteria uit 1964 van de New York Heart Association (NYHA).;28. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van, of vermoede, demyeliniserende ziekte van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld multiple sclerose of optische neuritis).;29. Proefpersonen met welke andere conditie dan ook (bijvoorbeeld klinisch significante laboratoriumwaarden) die

naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt zou maken voor opname in de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2011
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cimzia®
Generieke naam:	Certolizumab pegol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2009-013758-33-NL

Register

CCMO

ID

NL33243.091.10