

Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multi centrum, verkennend fase 2 onderzoek om 3 doseringen te vergelijken van GLPG0259 vs placebo in combinatie met methotrexaat, wanneer toegediend voor 12 weken in patiënten met reumatoïde artritis en een onvoldoende response op methotrexaat.

Gepubliceerd: 21-06-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primaire doelstelling: • Het primaire eindpunt voor doeltreffendheid is het aantal en percentage proefpersonen in iedere groep met een dosis GLPG0259 of placebo die in week 12 (bezoek [V] 7) een responspercentage van 20 bereiken volgens het American...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34069

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLPG0259 vs placebo in combinatie met MTX in patiënten met RA

Aandoening

- Overige aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

gewrichtsreuma

Aandoening

chronische gewrichtsaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galapagos NV

Overige ondersteuning: sponsor Galapagos

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GLPG0259, Reumatoide Artritis, verkennend fase II

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire doelstelling:

- Het primaire eindpunt voor doeltreffendheid is het aantal en percentage proefpersonen in iedere groep met een dosis GLPG0259 of placebo die in week 12 (bezoek [V] 7) een responspercentage van 20 bereiken volgens het American College of Rheumatology (ACR)20 (ACR 20 response rate).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen: De secundaire eindpunten voor doeltreffendheid zijn:

- ACR20-responspercentage in week 1, 2, 4 en 8 (V3, 4, 5 en 6);
- Tijdsduur vanaf randomisatie tot ACR20-respons;
- Aantal en percentage proefpersonen die ACR50 bereiken (ACR50 response rate) in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7);

- Aantal en percentage proefpersonen die ACR70 bereiken (ACR70 response rate) in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7);
- ACR-N-respons in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7);
- Verandering ten opzichte van baseline in aandoeningsactiviteitsscore (Disease Activity Score) 28 (DAS28) in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7); en
- Verandering ten opzichte van baseline voor wat betreft de kernelementen van de ACR-respons en DAS28 in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7).

De secundaire eindpunten voor veiligheid zijn onder andere:

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s);
- Vitale functies (hartslag op de rug liggend en bloeddruk [systolisch en diastolisch]);
- 12-lead elektrocardiogram (ECG); en
- Klinische laboratoriumtests (hematologie, serumchemie, coagulatie en urineanalyse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks recente vernieuwingen bij behandeling van Rheumatoïde Artritis, is er nog steeds behoefte aan nieuwe orale therapieën die effectief de klachten en symptomen van de ziekte terugdringen. GLPG0259 is een klein molecuul voor orale dagelijkse toediening en dat veelbelovende eigenschappen heeft als een potentieel veilig en effectief middel in de behandeling van RA.

De studie GLPG0259-CL-201 is een verkennende fase 2 studie waarbij de veiligheid en verdraagzaamheid en de waarschijnlijke werkzaamheid van verschillende doseringen van GLPG0259 geëvalueerd wordt voor de eerste keer in patiënten met RA. Er zullen ook PK analyses gedaan worden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het primaire eindpunt voor doeltreffendheid is het aantal en percentage proefpersonen in iedere groep met een dosis GLPG0259 of placebo die in week 12 (bezoek [V] 7) een responspercentage van 20 bereiken volgens het American College of Rheumatology (ACR)20 (ACR 20 response rate).

Secundaire doelstellingen: De secundaire eindpunten voor doeltreffendheid zijn:

- ACR20-responspercentage in week 1, 2, 4 en 8 (V3, 4, 5 en 6);
- Tijdsduur vanaf randomisatie tot ACR20-respons;
- Aantal en percentage proefpersonen die ACR50 bereiken (ACR50 response rate) in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7);
- Aantal en percentage proefpersonen die ACR70 bereiken (ACR70 response rate) in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7);
- ACR-N-respons in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7);
- Verandering ten opzichte van baseline in aandoeningsactiviteitsscore (Disease Activity Score) 28 (DAS28) in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7); en
- Verandering ten opzichte van baseline voor wat betreft de kernelementen van de ACR-respons en DAS28 in week 1, 2, 4, 8 en 12 (V3, 4, 5, 6 en 7).

De secundaire eindpunten voor veiligheid zijn onder andere:

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s);
- Vitale functies (hartslag op de rug liggend en bloeddruk [systolisch en diastolisch]);
- 12-lead elektrocardiogram (ECG); en
- Klinische laboratoriumtests (hematologie, serumchemie, coagulatie en urineanalyse).

De secundaire farmacokinetische (PK) eindpunten zijn onder andere:

- Gebied onder de kromme (area under the curve, AUC);
- Gemiddelde plasmaconcentratie (Cave);
- Laagste plasmaconcentratie (Ctrough); en
- Terminale halfwaardetijd ($t_{1/2,z}$).

Onderzoeksopzet

Het gaat om een dubbelblind, placebogecontroleerd verkennend fase II-onderzoek op meerdere locaties op maximaal 200 gerandomiseerde proefpersonen met actieve reumatoïde artritis (RA) met een inadequate respons op methotrexaat. Het onderzoek bestaat uit twee delen:

Deel A: Dertig in aanmerking komende proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor een eenmaal daagse dosis van 50 mg GLPG0259 of placebo, naast hun stabiele dosis methotrexaat (20 proefpersonen krijgen GLPG0259 en 10 proefpersonen krijgen placebo). Tijdens de behandeling kan de dosis onderzoeksgeneesmiddel worden gesplitst (twee dagelijkse doses van elk 25 mg) of verminderd tot 25 mg per dag, afhankelijk van hoe de individuele proefpersoon het middel verdraagt. Er zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd aan het einde van deel A, om de doeltreffendheid en verdraagbaarheid van GLPG0259 versus placebo vast te stellen. Ook zal het aantal proefpersonen

worden bestudeerd voor wie de dosis gesplitst of verlaagd moest worden in deel A, om de hoogste dosis vast te stellen (50 of 25 mg per dag) en het dosisregime (eenmaal of tweemaal daags). Het resultaat wordt toegepast in deel B. Daarna zal het aantal voor de hoogste dosis te randomiseren proefpersonen worden bepaald.

Deel B: Indien de tussentijdse analyse aan het eind van deel A een klinisch voordeel aantoont van GLPG0259 versus placebo, en het onderzoek verdergaat met deel B, zullen er afhankelijk van de geselecteerde hoogste dosis ten minste 150 aanvullende proefpersonen worden gerandomiseerd voor GLPG0259 50 mg per dag, GLPG0259 25 mg per dag, GLPG0259 12,5 mg per dag, of overeenkomstige doses placebo; of voor GLPG0259 25 mg per dag, GLPG0259 12,5 mg per dag, GLPG0259 6 mg per dag, of overeenkomstige doses placebo, bij het baselinebezoek.

Het is de bedoeling dat, aan het eind van het onderzoek, 45 proefpersonen zijn blootgesteld aan elk van de drie verschillende doses GLPG0259 of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het experimentele product bestaat uit twee capsules GLPG0259 van 25 mg voor orale toediening in deel A. Alle proefpersonen starten in deel A met een dosis van 50 mg per dag. De dosis kan vervolgens worden gesplitst, zodat tweemaal per dag een capsule van 25 mg wordt genomen, of in het geval van een kleinere dosis, een capsule van 25 mg eenmaal per dag. In deel B is de dosering afhankelijk van de voor dat deel geselecteerde hoogste dosis: twee capsules van 6,25; 12,5 of 25 mg of twee capsules van 3; 6,25 en 12,5 mg, eenmaal of tweemaal daags gedurende 12 weken. Afhankelijk van de uitkomst van deel A worden de uiteindelijke doses en doseringsregimes voor deel B mogelijk nog aangepast. Als referentie zullen vergelijkbare placebo capsules oraal gebruikt worden gedurende 12 weken.

Inschatting van belasting en risico

Dertig in aanmerking komende proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor een eenmaal daagse dosis van 50 mg GLPG0259 of placebo, naast hun stabiele dosis methotrexaat (20 proefpersonen krijgen GLPG0259 en 10 proefpersonen krijgen placebo). Tijdens de behandeling kan de dosis onderzoeksgeneesmiddel worden gesplitst (twee dagelijkse doses van elk 25 mg) of verminderd tot 25 mg per dag, afhankelijk van hoe de individuele proefpersoon het middel verdraagt. Er zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd aan het einde van deel A, om de doeltreffendheid en verdraagbaarheid van GLPG0259 versus placebo vast te stellen. Ook zal het aantal proefpersonen worden bestudeerd voor wie de dosis gesplitst of verlaagd moest worden in deel A, om de hoogste dosis vast te stellen (50 of 25 mg per dag) en het dosisregime (eenmaal of tweemaal daags). Het resultaat wordt toegepast in deel B. Daarna zal het aantal voor de hoogste dosis te randomiseren proefpersonen worden bepaald.

Deel B: Indien de tussentijdse analyse aan het eind van deel A een klinisch voordeel aantoont van GLPG0259 versus placebo, en het onderzoek verdergaat met deel B, zullen er afhankelijk van de geselecteerde hoogste dosis ten minste 150

aanvullende proefpersonen worden gerandomiseerd voor GLPG0259 50 mg per dag, GLPG0259 25 mg per dag, GLPG0259 12,5 mg per dag, of overeenkomstige doses placebo; of voor GLPG0259 25 mg per dag, GLPG0259 12,5 mg per dag, GLPG0259 6 mg per dag, of overeenkomstige doses placebo, bij het baselinebezoek. Het is de bedoeling dat, aan het eind van het onderzoek, 45 proefpersonen zijn blootgesteld aan elk van de drie verschillende doses GLPG0259 of placebo.

Zie vraag E4 en het stroomschema op pagina 45 van het protocol voor alle studie procedures

Zie vraag E9 en de patienten informatie voor all mogelijke risico's en adverse events

Contactpersonen

Publiek

Galapagos NV

Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

Wetenschappelijk

Galapagos NV

Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgie

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multi centrum, verkennend f ... 26-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd 18 tot 70 jaar op de dag van het ondertekenen van het geïnformeerde toestemmingsformulier;
2. Voldoen aan de herziene ACR-criteria uit 1987 voor de classificering van RA, maar niet in een rolstoel of bedlegerig (functionele klasse IV);
3. Lijden aan actieve RA, blijkend uit vijf of meer gezwollen gewrichten (van de 66), vijf of meer gevoelige gewrichten (van de 68) en een serum C-reactief proteïne (CRP) $\geq 1,5$ mg/dl;
4. Hebben methotrexaat ontvangen gedurende zes maanden of langer en op een stabiele dosis van 7,5 tot 25 mg/week gedurende ≥ 12 weken voorafgaand aan screening, en bereid zijn dit regime tijdens het gehele onderzoek verder te zetten;
5. Bij gebruik van orale steroiden moet de dosis ≤ 10 mg/dag prednison of prednisonequivalent zijn en stabiel gedurende ten minste de laatste vier weken voorafgaand aan screening;
6. Bij gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID*s) moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste de laatste twee weken voorafgaand aan screening;
7. De resultaten van de volgende laboratoriumtests in het centraal laboratorium bij screening moeten binnen onderstaande limieten vallen:
 - a. Hemoglobine $\geq 8,5$ g/dl (International System of Units [SI]: ≥ 85 g/l);
 - b. Witte bloedcellen $\geq 3,0 \times 10^3$ cellen/mm³ (SI: $\geq 3,0 \times 10^9$ cellen/l);
 - c. Neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^3$ cellen/mm³ (SI: $\geq 1,5 \times 10^9$ cellen/l);
 - d. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3$ cellen/mm³ (SI: $\geq 100 \times 10^9$ cellen/l);
 - e. Serum ALT en aspartaat-aminotransferase (AST) $\leq 1,5 \times$ ULN;
 - f. Totale bilirubineniveau $\leq 1,25 \times$ ULN; en
8. Vrouwelijke proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben, tenzij ze klinisch gesteriliseerd zijn of post-menopauzaal sinds ten minste een jaar (12 maanden zonder menses);
9. Vruchtbare vrouwen moeten een medisch geaccepteerde manier van anticonceptie gebruiken, en ermee instemmen dit gedurende het onderzoek en ten minste 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel te blijven gebruiken. Vrouwen met een volledige chirurgische hysterectomie of na de menopauze hoeven niet aan deze vereiste te voldoen. Medisch geaccepteerde vormen van anticonceptie zijn orale anticonceptiemiddelen, injecteerbare of implanteerbare methoden, intra-uterine hulpmiddelen, sterilisatie (indien meer dan een jaar voor screening uitgevoerd) of *dubbele barrière*-anticonceptie. Seksueel actieve mannen moeten ermee instemmen om een medisch geaccepteerde vorm van anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en ten minste 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; en
10. In staat en bereid zijn om het geïnformeerde toestemmingsformulier te tekenen voorafgaand aan de screeningsonderzoeken, en instemmen met het schema van onderzoeken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met DMARD*s, behalve methotrexaat op de achtergrond, waaronder oraal of via injectie toegediende goudverbindingen, sulfasalazine, hydroxychloroquine, azathioprine of D-penicillamine binnen vier weken voorafgaand aan screening, cyclosporine binnen acht weken voorafgaand aan screening, en leflunomide binnen drie maanden voorafgaand aan screening;
2. Huidige of eerdere RA-behandeling met een biologisch middel, met uitzondering van bij een klinisch onderzoek toegediende biologische middelen meer dan zes maanden voorafgaand aan screening (12 maanden voor rituximab of andere middelen die B-cellen uitschakelen);
3. Eerdere behandeling met een cytotoxisch middel, behalve methotrexaat, op enig moment voorafgaand aan de screening. Het gaat onder andere om de middelen: chlorambucil, cyclofosfamide, stikstofmosterd of andere alkyliserende middelen;
4. Toediening van een intra-artculaire of parenterale corticosteroïde injectie binnen vier weken voorafgaand aan screening;
5. Huidig regelmatig gebruik van aspirine of andere anticoagulerende medicatie;
6. Bekende overgevoeligheid aan de bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel of een significante allergische reactie op door de onderzoeker bepaalde middelen, zoals anafylaxe, waarvoor opname in een ziekenhuis nodig is;
7. Positieve serologie voor menselijk immuundeficiëntievirus (hiv)1 of 2, of hepatitis B of C, of een voorgeschiedenis van hiv of hepatitis, vanwege welke oorzaak dan ook, met uitzondering van hepatitis A;
8. Voorgeschiedenis van andere inflammatoire reumatologische aandoeningen dan RA;
9. Chirurgische ingreep ondergaan voor RA, waaronder synovectomie of artroplastie binnen drie maanden voorafgaand aan screening, en/of in de komende drie maanden geplande operatie aan een gewricht;
10. Symptomen van klinisch significante aandoeningen, anders dan RA (waaronder cardiopulmonaire, nier-, metabolische, hematologische of psychiatrische aandoeningen) binnen drie maanden voorafgaand aan screening;
11. Voorgeschiedenis van actieve infecties in de afgelopen vier weken, waar intraveneuze antibiotica voor nodig waren;
12. Voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen vijf jaar (met uitzondering van basale-celcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de cervix, behandeld en zonder aanwijzing van herhaling);
13. Voorgeschiedenis van tuberculose-infectie, bepaald door:
 - a. een positief resultaat van een diagnostische TB-test (gedefinieerd als een positieve QuantiFERON-TB Gold-test) en
 - b. een röntgenopname van de borst (posterieur-anterieur en lateraal), genomen binnen drie maanden voorafgaand aan screening en afgelezen door een bevoegd radioloog, met aanwijzingen van op dat moment actieve TB of oude inactieve TB.
14. Toediening van een levend vaccin binnen vier weken voorafgaand aan screening;
15. Deelname aan een klinisch onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel binnen vier weken voorafgaand aan screening, aan een klinisch onderzoek naar biologische middelen binnen zes maanden voorafgaand aan screening, of aan een klinisch onderzoek naar middelen die B-cellen uitschakelen binnen twaalf maanden voorafgaand aan

screening;

16.Voorgeschiedenis in de twee voorgaande jaren of huidige aanwijzingen van drugs- of alcoholmisbruik;

17.Zwangere of borstvoedende vrouwen, en

18.Iedere aandoening of omstandigheid die de onderzoeker doet vermoeden dat de proefpersoon het onderzoek waarschijnlijk niet kan afronden, of zich houden aan de onderzoeksprocedures en -vereisten, of die een risico kan vormen voor de veiligheid van de proefpersoon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GLPG0259
Generieke naam:	GLPG0259

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011
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	EUCTR2009-015898-12-NL
CCMO	NL32768.058.10