

"Een door loting bepaalde, dubbel geblindeerde, placebo gecontroleerde, uitval studie naar het voorkomen van het opvlammen van de ziekte bij patiënten met Systemische Juveniele Idiopatische Artritis (SJIA) en met actieve systemische verschijnselen."

Gepubliceerd: 09-06-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstellingen van deze studie zijn: Deel II: Aantonen dat de periode tot aan flare langer is met canakinumab dan met placebo. Deel I: Onderzoeken of canakinumab het afbouwen van steroïden mogelijk maakt volgens protocol, in tenminste 25%...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35648

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

*-SPECIFIEK 2 (CACZ885G2301)

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

ontstekingen in de gewrichten, reuma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Door de farmaceut zelf (Novartis Pharma)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: canakinumab (ACZ885), Effectiviteit, placebo gecontroleerd, SJIA (Systemische Juveniele Idiopatische Artritis)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen voor deel I is het aantal patiënten op
steroïden tentijde van de start van Fase I, dat in staat is om het aantal
steroïden volgens protocol af te bouwen.

De primaire onderzoeksvariable van fase II is de periode totaan het opwakkeren
van de ziekte (flare).

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteits variabelen

1. Behalen van de aangepaste pediatrie ACR 30/ 50/ 70/ 90/ 100 criteria
tijdens fase II
2. Veranderingen in ongemakken gedurende de periode middels de CHAQ©
3. Veranderingen in kwaliteit van leven gedurende de periode middels de
CHQ-PF50©
4. Aantal patiënten dat een steroïden dosering bereikt van * 0.2 mg/kg aan het
einde van deel Ic.

5. Steroïden niveau aan het einde van deel Ic en de verandering vanaf baseline tot aan het einde van deel Ic.
6. Aantal patiënten dat voldoet aan de aangepaste pediatrische ACR 30/50/70/90/100 criteria in Fase I
7. Aantal patiënten dat een lichaamstemperatuur heeft $\geq 38^{\circ}\text{C}$ op dag 3 in Fase I
8. Tijdsduur dat de aangepaste pediatrische ACR 50 criteria zijn behaald, en een normale CRP ($< 10 \text{ mg/L}$)waarde in Fase I
9. Tijdsduur dat de aangepaste pediatrische ACR 70 criteria zijn behaald, en een normale CRP ($< 10 \text{ mg/L}$)waarde in Fase I

Extra eindpunten:

Fase I:

- Veranderingen in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven middels de EQ5-D en PDSS vragenlijsten.

Fase II:

- Tijdsduur tot het bereiken van inactieve ziekte
- Frequentie en percentage van patienten dat voldoet aan de definitie van inactieve ziekte gedefinieerd volgens Wallace, Ruperto, en Gianni (2004).
- Veranderingen in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven middels de EQ5-D en PDSS vragenlijsten.
- Veranderingen vanaf baseline in gewrichts erosies in de handen en/of polsen.
- Groeisnelheid
- Bereikte niveau van volwassenheid volgens Tanner

Tot slot:

- Analyse van Veiligheid, tolerantie, PK, PD, pharmacogenomics, farmacogenetics en biomarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische juveniele idiopathische artritis is een aparte groep van juveniele idiopathische artritis die voorkomt bij kinderen in de leeftijd van 16 jaar en jonger. Ongeveer 4-17% van JIA betreft SJIA. De ziekte ontstaat voornamelijk in de leeftijdsgroep tussen 18 maanden en 2 jaar, maar SJIA kan ook voorkomen bij kinderen van andere leeftijden en zeer zelden in jonge volwassenen.

Canakinumab neutraliseert de werking van IL-1*. Van canakinumab wordt verwacht dat het de onderliggende structurele eigenschappen van artritis behandelt (ontsteking, bot- en kraakbeen degradatie) en daarnaast ook verlichting van de symptomen teweeg brengt in een groot deel van de patiënten met deze vorm van artritis

Vooruitlopend op de data uit de fase II studie laat zien dat 13 van de 22 patiënten (59%) reageren op canakinumab door te voldoen aan ten minste de aangepaste pediatrische ACR 50 criteria na 15 dagen. In 4 gevallen werd inactieve ziekte bereikt (geen gewrichten met actieve artritis, geen koorts, normale CRP en geen activiteit van de ziekte volgens de onderzoeken door de onderzoeker)

Gebaseerd op de veelbelovende eerste resultaten uit de fase II studie, vindt Novartis dat het haar verantwoordelijkheid is om te onderzoeken of canakinumab een veilige en effectieve behandeling is voor kinderen met SJIA

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van deze studie zijn:

Deel II: Aantonen dat de periode tot aan flare langer is met canakinumab dan met placebo.

Deel I: Onderzoeken of canakinumab het afbouwen van steroïden mogelijk maakt volgens protocol, in tenminste 25% van de patiënten.

De secundaire doelstellingen en extra doelstellingen zijn na te lezen in paragraaf 3.2 en 3.3. van het protocol

Onderzoeksopzet

Dit is een studie bestaande uit twee delen: Een open-label, enkele arm met een actieve behandeling met canakinumab (ACZ885) in deel I, gevolgd door een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, een door gebeurtenis bepaald deel, waarbij patiënten kunnen uitvallen in deel II. Er staat geen interim analyse gepland.

Deel I (open label):

Deel I is een open-label, actieve behandelingsperiode om canakinumab behandelende patiënten te kunnen identificeren die voldoen aan de aangepaste pediatrische ACR 30 criteria op dag 15. Om daarna de steroïden dosering van deze patiënten af te kunnen bouwen. Dit geldt voor die patiënten die blijven voldoen aan het minimum van de aangepaste ACR 30 respons. De maximale duur van deel I is 32 weken. Dit komt overeen met een maximum aantal van 8 injecties met canakinumab.

Deel I is opgedeeld in 4 sub-delen Ia t/m Id. Deel Ia en Ib hebben als doelstelling om tenminste een aangepaste pediatrische ACR 30 criteria te bereiken en te behouden. Subdeel Ic heeft als doelstelling om een zo laag mogelijke dosering van steroïden te bereiken. Subdeel Id is ontwikkeld om patiënten te stabiliseren op een bereikte dosering van steroïden, voor dat ze doorgaan naar deel II van de studie.

Er zal een interactieve Stem Response Systeem (IVRS) worden gebruikt in deel I om te bepalen welke behandeling de patiënt krijgt.

Deel Ia

Zodra de patiënt voldoet aan de in- en exclusiecriteria na de screeningsfase gaan de patiënten deel Ia in en krijgen ze een eerste subcutane (s.c.) injectie met canakinumab (4 mg/kg) op dag 1. De periode van deel Ia is 4 weken.

Patiënten uit de CACZ885G2305 en CACZ885A2203 studie kunnen onder bepaalde voorwaarden deel Ia in stromen.

Op Dag 1 wordt het volgende onderzocht: Activiteit van de ziekte op een 0-100 mm VAS naar oordeel van de behandelend arts, CHAQ®, CHQ-PF50®, EQ-5D, PDSS, aantal gewrichten met actieve artritis volgens de ACR definitie, aantal gewrichten met een beperking van beweging, lab bepalingen van ontsteking: CRP (mg/L) en het bepalen van onderbroken perioden van koorts ten gevolge van SJIA (oraal of rectaal lichaamstemperatuur > 38°C) gedurende een aantal uren per dag in de voorafgaande week.

Alle patiënten met actieve artritis in de hand of pols die apart toestemming hebben gegeven op baseline zullen een röntgenfoto van de handen en polsen laten maken (Op basis van vrijwillige deelname en aparte toestemming). De röntgenfoto wordt naar een Clinical Research Organisatie verstuurd voor kwaliteit controle.

Evaluatie van de röntgenfoto wordt door een onafhankelijke röntgencommissie gedaan.

Op dag 3 wordt de klinische repons bepaald door de behandelend arts op basis van controle ziekte activiteit, aantal gewrichten met artritis, aantal gewrichten met een beperking in de beweging, CRP en lichaamstemperatuur. Op dag 15 wordt de klinische repons bepaald volgens de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria; d.w.z. verbetering vanaf baseline van tenminste 30% in tenminste 3 van de 6 respons variabelen en geen koortspieken (d.w.z. lichaamstemperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) in de voorafgaande week; met niet meer dan in 1 van de overblijvende variabelen een verslechtering van 30% (zie sectie 7.4.1. van het protocol).
Patiënten die voldoen aan de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria op dag 15 gaan door in de studie.

Patiënten die niet voldoen aan de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria op dag 15 moeten de onderzoeken van bezoek 5 (dag 29) afronden en de studie verlaten. Zij zullen de standaard medische behandeling krijgen en twee maanden na de laatste injectie voor veiligheid opgevolgd worden.

Patiënten die niet voldoen aan de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria tussen dag 15 en dag 29 in deel Ia, moeten de onderzoeken van bezoek 5 (dag 29) afronden en de studie verlaten. Zij krijgen de mogelijkheid om deel te nemen aan de vervolgstudie (CACZ885G2301E1). In de vervolgstudie krijgt de patiënt de mogelijkheid om doorbehandeld te worden met canakinumab, indien de familie van de patiënt en de behandelend arts dit in het voordeel van de patiënt gunstig achten.

Op Dag 29 wordt de klinische respons onderzocht volgens de aangepaste pediatrie ACR criteria.
Tijdens deel Ia worden onderzoeken naar effectiviteit, veiligheid en tolerantie gedaan gedurende alle bezoeken.

Elke patiënt die deel Ia verlaat en niet doorgaat naar de extensie studie CACZ885G2301E1 wordt tot twee maanden na de laatste injectie opgevolgd voor veiligheid.

Deel Ib:

Patiënten die Ia hebben afgerond gaan op Dag 29 door naar deel Ib, indien zij minimaal voldoen aan de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria, geen koorts hebben en een CRP waarde van ≤ 30 mg/L. De duur van deel Ib is 4 weken.

Patiënten uit de CACZ885G2305 studie kunnen onder bepaalde voorwaarden de studie in deel Ib instromen.

Patiënten die niet voldoen aan de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria tussen Dag 29 en Dag 57 tijdens deel Ib moeten deel Ib verlaten en de studie

afronden met de onderzoeken van bezoek 6 (Dag 57). Deze patiënten krijgen de mogelijkheid om deel te nemen aan de extensie studie (CACZ885G2301E1) indien de behandelend arts en de familie dit in het voordeel van de patiënt gunstig achten. Tijdens deel Ib worden onderzoeken verricht naar effectiviteit, veiligheid en tolerantie op dag 29 en Dag 57.

Deel Ic (Het afbouwen van steroïden)

Patiënten die deel Ib afronden op Dag 57 en doorgaan naar Ic moeten voldoen aan de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria. Het wordt gestimuleerd om het corticosteroïden gebruik af te bouwen naar de laagst mogelijke dosering tijdens deel Ic, voordat de patiënt de langdurige Fase II van de studie ingaat. De maximale duur van deel Ic is 20 weken. Het doel van Ic is om de mogelijkheid van canakinumab te onderzoeken om patiënten hun steroïden gebruik af te laten bouwen.

Patiënten die op dag 197 niet in staat zijn geweest om hun steroïden dosering af te bouwen tot de vereiste minimale dosering voor deel Id en fase II moeten de studie verlaten en krijgen de mogelijkheid om de extensie studie in te gaan, CACZ885G2301E1.

Deel Id

Patiënten zullen aan deel Id deel nemen zodra ze de volgende injectie met canakinumab moeten ontvangen nadat ze succesvol deel Ic hebben afgerond. Patiënten bij de start van de studie geen steroïden gebruiken kunnen direct naar deel Id na afronding van deel Ib. De duur van deel Id is 4 weken, zonder deel te nemen aan IC en de afronding ervan. Patiënten krijgen hun volgende dosering zodra ze deel nemen aan deel Id. Daarnaast wordt de klinische respons volgens de aangepaste pediatrie ACR criteria onderzocht.

Op het doserings bezoek wordt ook onderzoek verricht naar effectiviteit, veiligheid en tolerantie.

Elke patiënt die steroïden gebruikt moet op een stabiele dosering blijven voor de volledige duur van deel Id. Het afbouwen van steroïden is niet toegestaan in deel Id. Patiënten die niet voldoen aan de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria gedurende deel Id moeten de studie verlaten nadat zij de Einde van deel Id onderzoeken hebben afgerond. Deze patiënten krijgen de mogelijkheid om over te gaan naar de vervolgstudie CACZ885G2301E1, indien de behandelend arts en de familie dit in het voordeel van de patiënt gunstig achten.

Het doel van deel Id is om er zeker van te zijn dat alle patiënten die overgaan naar fase II tenminste 12 weken zijn behandeld met canakinumab. Daarnaast om er zeker van te zijn dat die patiënten die hun steroïden hebben afgebouwd en nog steeds steroïden gebruiken tenminste 4 weken op een stabiele dosering zitten, voordat zij fase II van de studie ingaan.

Fase II (Uitval periode)

In fase II wordt het langdurige effect van canakinumab onderzocht in een

dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, en een door gebeurtenissen bepaald onderzoek, ten aanzien van het aantal patiënten die opwakking van de ziekte ervaren (flare). De studie wordt beëindigd als het vereiste aantal van 37 opwakkingen van de ziekte zijn gemeld. Patiënten die de studie verlaten in fase II, worden meegeteld met het aantal opwakkingen van de ziekte, tenzij deze patiënten de studie verlaten omdat de ziekte tenminste 24 weken inactief is.

Bij de start van fase II, worden de patiënten gerandomiseerd voor canakinumab óf placebo behandeling in een ratio van 1:1. Dit geldt alleen voor patiënten die een blijvende respons hebben op de behandeling met canakinumab volgens de aangepaste pediatrie ACR 30 criteria, en op een stabiele dosering zitten met orale prednison (of equivalent) van * 0.5 mg/kg aan het einde van fase I van de studie. Deze patiënten krijgen een s.c. injectie met studiemedicatie (canakinumab óf placebo).

Randomisatie wordt mede bepaald door de prednison dosering aan het einde van deel I (twee groepen: * 0.4 mg/kg, > 0.4 mg/kg) en door het bereikte niveau van de aangepaste pediatrie ACR respons aan het einde van deel I (2 groepen: > aangepaste pediatrie ACR 50 criteria (b.v. 70/90/100), * aangepaste pediatrie ACR 50 criteria (b.v. 30/50)).

Het steroïden gebruik moet stabiel worden gehouden in de eerste 24 weken van deelname aan de dubbelblinde fase II van de studie. Het afbouwen van steroïden is niet toegestaan in de eerste 24 weken.

Patiënten die * 0.2 mg/kg prednison gebruiken (of equivalent) in deel II moeten hun steroïden dosering constant houden na de eerste 24 weken van fase II van de studie tot aan studiebeëindiging. Dat betekent dat het afbouwen van steroïden voor deze groep niet is toegestaan voor de volledige duur van fase II). Patiënten die fase II van de studie in komen met een orale prednison (of equivalent) dosering van >0.2 mg/kg en *0.5 mg/kg en die geen opwakking van de ziekte ervaren na tenminste 24 weken deelname aan fase II, mogen het afbouwen van hun steroïden herstarten.

Tijdens fase II zal de patiënt elke 4 weken terug moeten komen naar het ziekenhuis om de volgende injectie met studiemedicatie te ontvangen (canakinumab óf placebo). Tevens wordt dan de klinische respons bepaald volgens de aangepaste pediatrie ACR criteria. Tijdens fase II worden ook onderzoeken naar effectiviteit, veiligheid en tolerantie verricht op alle doserings bezoeken.

Alle patiënten die opwakking van de ziekte ervaren tijdens fase II moeten fase II verlaten, ook al is het tengevolge van het afbouwen van steroïden. Deze patiënten krijgen de mogelijkheid om deel te nemen aan de vervolgstudie CACZ885G2301E1, indien de behandelend arts en de familie dit in het voordeel van de patiënt gunstig achten.

Patiënten waarvan in fase II tenminste 24 weken de ziekte inactief is, mogen de

studie verlaten. Deze worden niet meegenomen in de primaire analyse als opwakking van de ziekte. Deze patiënten krijgen de mogelijkheid om naar de extensie studie over te gaan (om b.v. hun steroïden af te bouwen)

Het voortijdig verlaten van de studie (de zogenaamde PPW-bezoek) is zodra de patiënten de studie verlaten op welk moment ook in de studie. Patiënten moeten de studie beëindigen zodra het benodigde aantal van 37 opwakkingen van de ziekte is gemeld tijdens fase II.

Aan het einde van de studie is een open label extensie studie gepland om patiënten de mogelijkheid te geven om door te gaan met de canakinumab behandeling

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct en referentie therapie: Patienten krijgen elke 4 weken een dosering: > In fase I: een dosering met canakinumab (4 mg/kg) > In fase II: canakinumab (4 mg/kg) of placebo in a ration van 1:1 De maximale toegestaande dosering met canakinumab is 300 mg. Patiënten die een dosering > 150 mg nodig hebben krijgen twee s.c. injecties (patiënten > 37,5 kg)

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan een onderzoek met een nieuw geneesmiddel brengt een zeker risico en ongemak met zich mee.

Risico*s en ongemakken:

Als de patient een geneesmiddel neemt dat de symptomen verbeterd of volledig laat verdwijnen, kan het zijn dat de patient dit geneesmiddel moet stopzetten om aan de studie deel te nemen. De stopzetting van deze geneesmiddelen kan ertoe leiden dat deze symptomen opnieuw optreden.

De tests die bij elk studiebezoek plaatsvinden, zijn standaard medische tests; ze kunnen echter enig ongemak veroorzaken.

De bloedmonsters kunnen de patient een enigszins flauwte- of ziek gevoel bezorgen. Bloedmonsters kunnen ook pijn doen of een lokale bloeditstorting veroorzaken. In zeldzame gevallen kan een kleine bloedklonter of een infectie optreden op de plaats waar het bloed wordt afgenomen. Dit gebeurt echter zelden.

Wanneer de bloeddruk wordt gemeten, kan de bloeddrukmanchet een beetje strak aanvoelen en een enigszins blauwe plek op de arm van de patient veroorzaken.

Wanneer de patient een dosis canakinumab (ACZ885) of placebo krijgt toegediend, zal die net onder de huid worden geïnjecteerd en lichte pijn, roodheid, een blauwe plek of jeuk kunnen veroorzaken.

Een ECG is een pijnloze test van het hart die geen pijn doet. De huid kan echter een beetje jeukerig en rood worden op de plaats waar de kleverige kussentjes worden aangebracht.

Als de patient een röntgenfoto van de borstkas moet laten maken, krijgt de patient een zeer kleine hoeveelheid straling. Dit kan zeer kleine risico's inhouden, maar de dosis straling bij een röntgenfoto van de borstkas is zeer laag

Een echografie is een pijnloze test om een beeld te krijgen van de lever en milt.

Als de gewrichten ontstoken zijn, kan de beoordeling van de gewrichten door de studiearts lichte pijn veroorzaken.

Bijwerkingen

Tot dusver zijn 20 studies opgestart met canakinumab (ACZ885) en zijn circa 700 patiënten behandeld (inclusief 43 kinderen van 4 jaar en ouder) met canakinumab (ACZ885) (sinds december 2008, waarvan een aantal studies nog lopende zijn).

Canakinumab (ACZ885) wordt goed verdragen. Het voortijdig stoppen van de behandeling met canakinumab (ACZ885) is zelden voorgekomen. De gemiddelde behandelingsduur met canakinumab is momenteel 2,5 jaar.

In de klinische studies die tot nu toe zijn gedaan, zijn er meer infecties gerapporteerd bij patiënten die canakinumab kregen in vergelijking tot patiënten met placebo. Deze infecties waren voornamelijk infecties aan de bovenste luchtwegen, in enkele gevallen waren ze ernstig. Er zijn geen ongebruikelijke of opportunistische infecties gerapporteerd. Alle infecties reageerden normaal op de standaard behandeling.

Het risico op de ontwikkeling van kanker door medicijnen die de werking van het eiwit Interleukine-1 tegengaan in het lichaam, zoals canakinumab, is onbekend. Maar dit kan niet volledig worden uitgesloten.

Bij sommige patiënten werd een tijdelijk gevoel van duizeligheid gerapporteerd, vlak na de start van de behandeling met canakinumab. Meestal bleek therapie niet nodig en ging het zonder problemen over. Ook was het niet nodig om de behandeling met canakinumab te onderbreken.

Tot nu toe zijn een aantal ernstige voorvallen gerapporteerd. Een ernstig voorval kan levensbedreigend zijn, of hospitalisatie van de patiënt veroorzaken. Een ernstig voorval kan studiegeneesmiddel gerelateerd zijn, maar dit hoeft niet altijd zo te zijn. Bevindingen uit een lopende studie met 23 SJA patiënten laat zien dat de meest voorkomende bijwerkingen infecties zijn aan de bovenste luchtwegen. Er zijn 17 ernstige voorvallen gemeld waarbij de patiënten gehospitaliseerd zijn. Elf van deze voorvallen waren gerelateerd aan de onderliggende medische geschiedenis (geïrriteerde maag (2 x), artritis van de heup, een bloedend rectale wond buikpijn door constipatie met een rectale bloeding, een verdachte ontsteking van het pericard (hartzakje), verergering van SJA (2 x), pijn, angst, peesontsteking en bloed in de urine). Zes van deze voorvallen waren infecties die leidden tot hospitalisatie (acute ontsteking aan de amandelen, ernstige zere keel, griepachtige virus verschijnselen, maag virus met een abnormale milde bloeding, leverontsteking en ernstige nagel ontsteking). Al deze voorvallen zijn gestopt terwijl de canakinumab behandeling werd voortgezet.

Ernstige voorvallen waarvan verondersteld wordt dat ze gerelateerd zijn aan canakinumab en meer dan 1 keer gemeld zijn in voorgaande en lopende studies met

canakinumab bij circa 670 patiënten met een andere aandoening dan SJIA zijn: duizeligheid (twee keer), misselijkheid (twee keer), overgeven (twee keer).

Allergische reacties

Soms ontwikkelen mensen een allergische reactie tegen een geneesmiddel. De meeste allergische reacties die tegen canakinumab waren ontstaan, ontwikkelden zich binnen 2 uur na de dosering. Een zeer ernstige allergische reactie kan een lage bloeddruk, moeite met ademen, aanvallen, en zelfs de dood tot gevolg hebben. De allergische reacties die tot nu toe werden waargenomen waren mild tot middelmatig. Dingen die kunnen gebeuren tijdens een allergische reactie zijn, huiduitslag, jeuk, moeite met de ademhaling, hijgen tijdens de ademhaling, plotselinge daling in de bloeddruk, opzwellen van de huid rond de mond, keel of ogen, hoge hartslag, koorts, zweten en rillingen. Het is ook mogelijk dat er een onbekend voorval plaats vindt dat zelden of niet eerder heeft plaatsgevonden.

Canakinumab (ACZ885) is vervaardigd om IL-1* te blokkeren en ontstekingen te onderdrukken. Het is niet met zekerheid te zeggen dat de patient persoonlijk voordeel zal hebben bij deelname aan dit onderzoek anders dan dat de patient in het kader van het onderzoek regelmatig zal worden onderzocht.

De resultaten van deze studie kunnen helpen bij de ontwikkeling en, uiteindelijk, de verkrijgbaarheid van geneesmiddelen voor systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA). Informatie van deze studie kan daardoor in de toekomst leiden tot verbeterde behandelingen voor ontstekingsziekten in het algemeen, en SJIA in het bijzonder. Bovendien kan de informatie die met deze studie wordt gecreëerd de wetenschappelijke en medische kennis over de grondbeginselen van SJIA verbeteren.

Aan het einde van deze studie krijgt de patient de gelegenheid om deel te nemen aan een vervolgstudie naar ACZ885 indien de patient voldoet aan de criteria voor deelname.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Vóór het uitvoeren van studie procedures is een getekend toestemmingsformulier van de ouder of wettelijk vertegenwoordiger en instemming van het kind nodig ; indien van toepassing is een getekend toestemmingsformulier van de patiënt nodig, indien 18 jaar of ouder.;2. Mannelijke en vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 2 tot 20 jaar, ten tijde van het eerste bezoek (screening);3. Bevestigde diagnose van SJIA volgens de definitie van de ILAR (= Internationale bondgenootschap tegen Artritis). Diagnose moet vastgesteld zijn ten minste 2 maanden voor de inclusie. Daarnaast moet de ziekte zijn ontstaan voor het 16-de levensjaar:

* Artritis in één of meerdere gewrichten met of voorafgaand met koorts met een gedocumenteerde duur van 2 weken en ten minste 3 dagen, met één of meerder van de volgende symptomen:

- * voorbijgaande veranderlijke erythemateuze huiduitslag,
- * gegeneraliseerde vergrote lymfe knopen,
- * vergrote lever en/ of milt,

* ontstekingen van het weefsel dat de interne organen bekleedt;4. Actieve ziekte op het moment van inclusie:

* ten minste twee gewrichten met actieve artritis (volgens de ACR definitie voor actieve gewrichten) (Niet nodig voor patiënten die vanuit de CACZ885G2305 studie komen)

* Gedocumenteerde koorts intervallen met pieken (lichaamstemperatuur > 38°C) gedurende tenminste 1 dag tijdens de screeningsperiode binnen 1 week voor de eerste dosering met

canakinumab/ placebo. (Patiënten die vanuit de CACZ885A2203 studie of de CACZ885G2305 studie komen hoeven geen koorts te hebben voor deelname)

* C-reactief eiwit > 30mg/L (normaal waarde < 10 mg/L). (Patiënten die vanuit de CACZ885A2203 studie of de CACZ885G2305 studie komen hoeven geen CRP> 30 mg/L te hebben) ;5. Bereidheid van de patiënt om te stoppen met anakinra, rilonacept, tocilizumab of andere experimentele medicatie. (Zie exclusiecriteria #12 voor de uitwas periode);6. Het gebruik van tweedelijsmedicatie is niet toegestaan, zoals ziekte-wijzigende medicatie en/ of immuunsuppressiva, met uitzondering van:

* Stabiele dosering van methotrexate (maximum van 20 mg/ m²/ week) tenminste 8 weken voor screening, en folic/foinic zuur supplement (volgens de standaarden van het ziekenhuis)

* Stabiele dosering van een of meer pijnstillers met een ontstekingsremmende en koortsverlagende werking (NSAIDs) ten minste twee weken voor screening.

* Stabiele dosering van steroïden * 1.0 mg/kg/dag (maximum 60 mg/dag voor kinderen boven de 60 kg) in 1-2 doseringen per dag van orale prednison of equivalent, vanaf de eerste gekwalificeerde opwakking van de ziekte tot baseline Dag 1.;7. Een negatieve PPD test (< 5 mm verdikking van het weefsel) of een negatieve QuantiFERON test op screening of binnen 1 maand voor de screening. Patiënten met een positieve PPD-test op screening mogen geïnccludeerd worden indien zij een negatieve röntgenfoto van de borstkas hebben of een negatieve QuantiFERON test.

Indien de patiënt een voorgeschiedenis heeft van vaccinatie met Bacillus Calmette- Guérin (BCG), moet een QuantiFERON test worden gedaan in plaats van de PPD test (dit is niet vereist voor patiënten die vanuit de CACZ885G2305 studie komen)

8. Patiënten die de studie CACZ885A2203 en opwakking van de ziekte ervaren na meer dan 6 maanden na de laatste canakinumab dosering worden als behandeling-naïeve patiënten beschouwd en moeten voldoen aan alle inclusie en exclusiecriteria van de CACZ885G2301 protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, aangetoond middels een positieve hCG test (> 5 mIU/ mL) op screening.;2. Vrouwen die hun vruchtbare leeftijd hebben bereikt (b.v. Tanner schaal 2 of hoger) en lichamelijk er aan toe zijn om zwanger te raken, TENZIJ:

* het vrouwen betreft wiens levensstijl, carrière of seksuele geaardheid uitsluit, dat zij geslachtsgemeenschap hebben met een mannelijke partner, en/of

* een acceptabele manier van anticonceptie gebruiken met een Pearl Index < 1. Betrouwbare anticonceptie moet gedurende de studie en tot 2 maanden na studiebeëindiging gebruikt worden;3. Geschiedenis van of overgevoeligheid voor studie medicatie of biologica. ;4.

Diagnose van actieve macrofaag-activatie syndroom (MAS) (Ravelli,. Magni-Manzone and Pistorio) in de laatste 6 maanden.

5. Een actieve of terugkerende bacteriële, schimmel, of virus infectie op het moment van inclusie, inclusief patiënten met een bewezen Humaan Immundeficiëntie Virus (HIV) infectie, Hepatitis B en Hepatitis C infectie;6. Een van de volgende risicofactoren voor Tuberculose (TB):

* Geschiedenis met een van de volgende: verblijf in een deels afgesloten setting (zoals

gevangenis, huis van bewaring, daklozen opvang, verzorgingshuis voor chronisch zieken), misbruik van middelen (injectienaalden of anders dan injectienaalden); medewerkers in de gezondheidszorg die zonder bescherming zijn blootgesteld aan patiënten met een hoog risico op TB of zijn blootgesteld aan patiënten met TB voordat ze geïdentificeerd waren en de juiste voorzorgsmaatregelen waren getroffen, of,

* Nabij contact met een patiënt met actieve TB van de luchtwegen in het laatste jaar (dat betekent gebruikmakend van dezelfde lucht in een huishouden of kleine ruimte voor een langere periode (dagen of weken, geen minuten of uren)).;7. Met een onderliggende metabole, nier, lever, infectieuze of gastro-intestinale aandoening, die naar het oordeel van de arts het immuunsysteem van de patiënt zodanig negatief beïnvloed en/of een onacceptabel risico vormt voor de patiënt om deel te nemen aan een therapie dat zijn effect heeft op het immuunsysteem. Met in het bijzonder klinisch bewijs van een geschiedenis van multiple sclerose of andere ziekten die de afbraak van myeline veroorzaken, of het syndroom van Felty (chronische gewrichtsontstekingen met misvormingen).;8. Significante medische conditie, die naar het oordeel van de arts de deelname van de patiënt uitsluit (kan op basis van geval per geval besproken worden met Novartis). ;9. Geschiedenis van maligniteit(en) van een van de orgaansystemen (anders dan gelokaliseerde basale cel carcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de laatste 5 jaar, ondanks of er bewijs is voor lokale terugkeer van metastasen.

10. Klinisch bewijs van ziekte van de lever, of leverschade gekenmerkt door abnormale lever functie testen op screening, zoals AST, ALT, GGT, alkaline phosphatase, of serum bilirubine (mag niet hoger zijn dan twee keer de bovenwaarde van de normaal waarde, behorende bij de juiste leeftijdsgroep). ;11. Aanwezigheid van een middelmatige tot ernstige disfunctioneren de nier, gekenmerkt door een klinisch significante abnormale waarde van creatinine (* 1.5 keer ULN) of urea waaren of abnormale samenstelling van de urine(albuminurie) op screening. Bewijs van obstructie van de urine wegen of moeite met urineren op screening.;12. Het gebruik van de volgende medicatie voor de randomizatie:

- * Anakinra binnen 24 uur voor baseline visite
- * Rilonacept binnen 1 week voor baseline visite
- * Tocilizumab binnen 3 weken voor baseline visite
- * Etanercept binnen 4 weken voor baseline visite
- * Adalimumab binnen 8 weken voor baseline visite
- * Infliximab binnen 12 weken voor baseline visite
- * Rituximab binnen 26 weken voor baseline visite
- * Leflunomide binnen 4 weken voor baseline visite. Gedocumenteerde voltooide eliminatiebehandeling van cholestyramine is nodig na het meest recente gebruik van leflunomide
- * Thalidomide binnen 4 weken voor baseline visite
- * Cyclosporine binnen 4 weken voor baseline visite
- * Intravenous immunoglobulin (i.v. Ig) binnen 8 weken voor baseline visite
- * 6-Merceptopurine, azathioprine, cyclophosphamide, of chlorambucil, binnen 12 weken voor baseline visite
- * Dapsone, mycophenolate mofetil binnen 3 weken voor baseline visite
- * Groeihormonen binnen 4 weken voor baseline visite
- * Corticosteroids (orale prednisone (or equivalent)) > 1.0 mg/day tenminste 3 dagen voor baseline visite.
- * Intra-articulaire, peri-articulaire, of intramusculaire corticosteroid injecties binnen 4 weken

voor baseline visite

* Elk ander onderzoeks-biologica (met uitzondering van die biologica hierboven genoemd) binnen 8 weken voor baseline visite

* Elk ander onderzoeks-product, anders dan een biologische behandeling in onderzoeksverband binnen 30 dagen (of 3 maanden voor monoclonale antilichamen in onderzoeksverband) of 5 x de half-waarde tijd voor Baseline visit, welke altijd langer is. De uitwasperiode mag langer zijn volgens lokale regels. ;13. Levende vaccins binnen 3 maanden voor de start van de studie. Gedode of geïnactiveerde vaccins worden toegestaan naar eigen oordeel van de arts.

14. Donatie of bloedverlies (hoeveelheid hangt af van leeftijd en gewicht, 10-20% of meer van het totale bloedvolume afhankelijk van leeftijd en gewicht) binnen 8 weken voor de eerste dosering, of langer indien vereist door lokale regelgeving.;15. Familiaire of sociale toestand dat regelmatige medische controles onmogelijk maakt.

16. Geschiedenis van alcohol of drugs gebruik in de laatste 12 maanden voor de dosering.

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:	06-01-2010
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-

Generieke naam: canakinumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2008-005479-82-NL
CCMO	NL28224.041.09