

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle en parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamische profielen van TL011-infusies in vergelijking met MabThera® (rituximab) bij patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die worden behandeld met methotrexaat (MTX).

Gepubliceerd: 05-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

• Primaire doelstelling: de equivalentie in werkzaamheid aantonen van TL011 ten opzichte van het referentieproduct MabThera® (rituximab) bij patiënten met ernstige, actieve RA die met MTX worden behandeld. • Secundaire doelstelling: de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37109

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALTO

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TEVA Pharma

Overige ondersteuning: farmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

Het percentage patiënten (%) dat in week 24 voldoet aan de ACR20-criteria, die

zijn gedefinieerd als een verbetering van ten minste 20% ten opzichte van de

baselinewaarden in het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke

gewrichten en 3 van de 5 (basisitems) onderstaande maten voor ziekteactiviteit:

- Pijnbeoordeling door de patiënt aan de hand van een visueel analoge schaal (VAS).
- Globale beoordeling van ziekteactiviteit (VAS) door de patiënt.
- Globale beoordeling van ziekteactiviteit (VAS) door de arts.
- Health Assessment Questionnaire (HAQ).
- Waarde van de acutefasecomponent (CRP zal voor de analyse worden gebruikt, bse kan worden gebruikt als CRP-gegevens ontbreken).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- De ACR20-respons in week 48.
- Het percentage patiënten (%) dat in week 24 en 48 voldoet aan de ACR-responscriteria voor ACR50, die zijn gedefinieerd als een verbetering van ten minste 50% ten opzichte van de baselinewaarden in het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke gewrichten en 3 van de 5 (basisitems) maten voor ziekteactiviteit (zie primair werkzaamheidseindpunt).
- Het percentage patiënten (%) dat in week 24 en 48 voldoet aan de ACR-responscriteria voor ACR70, die zijn gedefinieerd als een verbetering van ten minste 70% ten opzichte van de baselinewaarden in het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke gewrichten en 3 van de 5 (basisitems) maten voor ziekteactiviteit (zie primair werkzaamheidseindpunt).
- De ziekteactiviteit wordt in week 24 en 48 gemeten met behulp van de DAS28 (een beoordeling van 28 gewrichten op zwelling en pijn)
- Individuele parameters van ACR-verbetering:

Andere secundaire werkzaamheidseindpunten: beoordeling van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven aan de hand van de SF-36-vragenlijst, de SDAI (Simplified Disease Activity Index), de CDAI (Clinical disease Activity Index) en het percentage patiënten dat het onderzoek verlaat als gevolg van onvoldoende werkzaamheid.

Farmacodynamische parameters:

- Gemiddeld aantal CD19+ B-cellen (zowel absolute als procentuele afname ten opzichte van baseline).
- Percentage patiënten met CD19+ B-celdepletie op elk meetpunt.

Veiligheidseindpunten:

- Bijwerkingen.
- Vitale functies.
- Laboratoriumtesten, met inbegrip van CRP en bse.
- Immunogeniciteit: HACA.
- Ecg.

Verdraagbaarheidseindpunten:

- Het percentage patiënten (%) dat voortijdig het onderzoek verlaat.
- Het percentage patiënten (%) dat voortijdig het onderzoek verlaat als gevolg van bijwerkingen na 1 of 2 kuren met het onderzoeksgeneesmiddel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis is een relatief veel voorkomende chronische inflammatoire ziekte die wordt gekenmerkt door zwelling van de gewrichten, pijn, stijfheid, schade en uiteindelijk verlies van de gewrichtsfunctie, die ongeveer 0,8% van de bevolking treft. De huidige therapieën richten zich op het immuunsysteem in het begin van het ziekteproces voor de gewrichtsschade zich voordoet, en zijn onder andere medicijnen zoals methotrexaat, tumor necrose factor-remmers en rituximab, een diseasemodifying antireumatisch geneesmiddel goedgekeurd door het European Medicines Agency en de Food and Drug

Administration voor het gebruik in combinatie met methotrexaat voor de behandeling van ernstige actieve reumatoïde artritis bij patiënten die eerder een onvoldoende respons op tumor necrose factor-remmer agenten hebben gehad. TL011 is ontwikkeld als een biosimilar product van rituximab. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, activecontrolled, parallelgroup studie met 2 behandelingsgroepen.

Doel van het onderzoek

- Primaire doelstelling: de equivalentie in werkzaamheid aantonen van TL011 ten opzichte van het referentieproduct MabThera® (rituximab) bij patiënten met ernstige, actieve RA die met MTX worden behandeld.
- Secundaire doelstelling: de farmacodynamica (PD), immunogeniciteit, veiligheid en verdraagbaarheid van TL011 beoordelen ten opzichte van MabThera® (rituximab) bij patiënten met ernstige, actieve RA die met MTX worden behandeld.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek met werkzame controle en parallelle groepen ter vergelijking van MabThera® (rituximab) met de biosimilar TL011.

Na een screeningsperiode van maximaal 21 dagen worden de patiënten via randomisatie met een gelijke kans toegewezen aan 1 van de 2 behandelgroepen. Tijdens de 24 weken durende hoofdonderzoeksperiode worden data verzameld ten behoeve van veiligheid, werkzaamheid en PD. Daarna volgt een follow-up van nog eens 24 weken, waarin de langetermijnwerkzaamheid en -veiligheid wordt beoordeeld bij patiënten (tot aan het einde van de follow-upperiode).

Elke patiënt ontvangt tijdens de behandelperiode van het onderzoek 2 infusies (intraveneuze infusies van 1000 mg, met ofwel TL011, ofwel MabThera® (rituximab), zoals bepaald bij randomisatie onder dubbelblinde omstandigheden). De eerste infusie wordt toegediend op dag 1, de tweede op dag 15. Indien naar het medisch oordeel van de onderzoeker een herhalingskuur nodig is, wordt de extra behandelkuur (2 infusies) met open label TL011 (1000 mg/infusie) toegediend op dag 169 (week 24; einde van de hoofdonderzoeksperiode) en dag 183 (week 26). Er worden geen andere herhalingsbehandelingen toegestaan tijdens het onderzoek. Zoals ook vermeld staat in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van MabThera® (rituximab), ontvangen alle patiënten voor de duur van het onderzoek (tot week 48) comediatie met MTX in een stabiele dosering van 10 tot 25 mg/week.

De blinding van de onderzoeksdatabase zal worden opgeheven en de analyse van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en PD zal worden verricht nadat alle patiënten ofwel de 24 weken durende hoofdonderzoeksperiode hebben afgerond, ofwel voortijdig het onderzoek hebben verlaten. De analyse zal alle parameters van de follow-upperiode omvatten die tot dit tijdstip kunnen worden berekend. Een tweede, afsluitende analyse van de werkzaamheid, veiligheid,

verdraagbaarheid en PD in de open label, verlengde follow-upperiode zal aan het einde van de studie worden verricht (week 48, einde van de verlengde follow-upperiode).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke patiënt ontvangt tijdens de behandelperiode van het onderzoek 2 infusies (intraveneuze infusies van 1000 mg, met ofwel TL011, ofwel MabThera® (rituximab), zoals bepaald bij randomisatie onder dubbelblinde omstandigheden). De eerste infusie wordt toegediend op dag 1, de tweede op dag 15. Indien naar het medisch oordeel van de onderzoeker een herhalingskuur nodig is, wordt de extra behandelkuur (2 infusies) met open label TL011 (1000 mg/infusie) toegediend op dag 169 (week 24; einde van de hoofdonderzoeksperiode) en dag 183 (week 26).

Inschatting van belasting en risico

Rituximab is geclassificeerd als een biologic response modifier en is wereldwijd goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met verschillende typen NHL en voor patiënten met RA die een inadequate respons hebben of intolerantie hebben tegen andere disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), inclusief een of meer tumor necrose factor (TNF) remmende therapieën. Deze studie is een **pivotal confirmatory study**. TL011 wordt ontwikkeld als een biosimilar ten opzichte van Rituximab, dezelfde voordelen van Rituximab worden verwacht voor TL011.

Om diezelfde reden, worden alle risico's en bijwerkingen (Adverse Events) verwacht vergelijkbaar te zijn als die van MabThera, omdat tot op de dag van vandaag geen onverwachte veiligheidsoverwegingen naar voren zijn gekomen van andere klinische studies.

Er zal geen placebo arm in deze studie zijn.

Contactpersonen

Publiek

TEVA Pharma

12 Hatrufa St.- Sapir Industrial Zone
8077
IL

Wetenschappelijk

TEVA Pharma

12 Hatrufa St.- Sapir Industrial Zone
8077
IL

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. Leeftijd van 18 tot en met 80 jaar bij de screening.
2. Ten minste 6 maanden reumatoïde artritis, zoals gedefinieerd door de herziene ACR-criteria van 1987 (RA ontstaan op volwassen leeftijd).
3. Ernstige, actieve, seropositieve (plasma-RF-spiegel van ten minste 20 IU/ml en/of ACPA-/anti-CCP-positieve) ziekte, zoals gedefinieerd door onderstaande bevindingen ten tijde van screeningsonderzoeken:
 - actieve ziekte, gedefinieerd als de aanwezigheid van ten minste 8 gezwollen en 8 pijnlijke gewrichten (bij het screeningsbezoek);
 - een serum-CRP-spiegel van ≥ 15 mg/l ($\geq 1,5$ mg/dl) en/of een bse (Westergren-methode) van ≥ 28 mm per uur ten tijde van de screening.
4. Inadequate respons op of intolerantie voor DMARD*s anders dan MTX en/of TNF-remmers (1 of meer).
5. Behandeling met MTX (10 tot 25 mg/week) gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de screening, met vanaf ten minste 4 weken voor de screening een stabiele dosering, die gedurende de gehele studieperiode stabiel zal blijven (tot aan week 48).
6. Bereid en in staat zijn schriftelijk geïnformeerde toestemming te verlenen voordat met de onderzoeksprocedures wordt gestart.
7. Vruchtbare vrouwen en mannen (of hun partners) moeten vanaf de screening tot 12 maanden na de laatste infusie effectieve anticonceptiemethoden gebruiken (in dit onderzoek worden als aanvaardbare methoden voor geboortebeperking beschouwd: chirurgische sterilisatie, IUD*s, orale anticonceptie, anticonceptiepleister, langwerkende injecteerbare anticonceptie, vasectomie bij de partner, of een dubbele barrièremethode [condoom of pessarium in combinatie met een spermicide]).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gedocumenteerde reumatische auto-immuunaandoening of inflammatoire gewrichtsaandoening anders dan RA (bijv. psoriatische artritis of ankyloserende spondylitis).
2. Significante systemische betrokkenheid als gevolg van RA (bijv. vasculitis, longfibrose of feltysyndroom), of functionele klasse IV volgens de ARA-ziekteclassificatie (American Rheumatism Association).
3. Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, de hulpstoffen (natriumcitraat, polysorbaat 80, natriumchloride, natriumhydroxide, hydrochloorzuur, water voor injecties) of voor muriene eiwitten.
4. Een actieve, ongecontroleerde infectie (virale, bacteriële of schimmelinfectie) die systemische therapie vereist of een klinisch significante infectie, aanwezig bij de screening en/of op dag 1 (baseline), dan wel een geschiedenis van recidiverende of chronische infecties of bekendheid met onderliggende aandoeningen die de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, nog vatbaarder kunnen maken voor ernstige infecties.
5. Bekend immunodeficiëntiesyndroom, inclusief waarden van totaal immunoglobuline (IgG, IgA en IgM) die onder de ondergrens van normaal (LLN) liggen.
6. Positieve serologie voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (bij een positieve uitslag moet een aanvullende hiv-RNA-test worden verricht), positieve serologie voor hepatitis B-surface-antigeen of voor hepatitis C-antigeen (bij een positieve uitslag moet een aanvullende HCV [hepatitis C-virus]-RNA test worden verricht).
7. Voorgeschiedenis van kanker in de 5 jaar voorafgaand aan de screening (met uitzondering van basocellulair carcinoom dat is weggesneden uit de huid).
8. Immunisatie met levend-virusvaccins binnen de 4 weken voorafgaand aan dag 1 (baseline) en/of geplande vaccinatie met levend virus tijdens de hoofdonderzoeksperiode en/of de verwachte periode van B-celdepletie.
9. Gebruik van orale/intraveneuze/intramusculaire systemische corticosteroïden:
 - orale corticosteroïden bij een dosering boven de 10 mg prednison per dag (of een equivalente dosering van andere orale steroïden) in de 4 weken voorafgaand aan de screening en tussen de screening en dag 1 (baseline);OF
 - orale corticosteroïden bij een dosering gelijk aan of onder de 10 mg prednison per dag (of een equivalente dosering van andere orale steroïden) die niet in een stabiele dosering zijn gehouden in de 4 weken voorafgaand aan de screening en tussen de screening en dag 1 (baseline).
 - Gebruik van intraveneuze/intramusculaire/intra-articulaire of parenterale glucocorticoïden < 4 weken voorafgaand aan de screening.
10. Gebruik van enige cytotoxische therapie en immunosuppressiva (met uitzondering van de toegestane dosis MTX) of andere DMARD*s binnen 4 weken voorafgaand aan de screening of tussen de screening en dag 1 (baseline).
11. Eerder gebruik van MabThera® (rituximab) en/of deelname aan een eerder klinisch onderzoek met het onderzoeksgeneesmiddel TL011.
12. Gebruik van een TNF-remmer of enig ander biologisch middel voor de behandeling van auto-immuunaandoeningen binnen de 8 weken voorafgaand aan dag 1 (baseline), of gebruik van etanercept en anakinra binnen de 4 weken voorafgaand aan dag 1.

13. Deelname aan een eerder klinisch onderzoek en/of gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel binnen de 90 dagen voorafgaand aan de screening.
14. Een klinisch significante of onstabiele medische dan wel chirurgische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, een belemmering kan vormen voor veilige en volledige onderzoeksdeelname. Tot deze aandoeningen behoren onder meer cardiovasculaire aandoeningen (met inbegrip van ernstig hartfalen, New York Heart Association [NYHA-] klasse IV, of ernstige, ongecontroleerde hartziekte), long-, lever-, nier- of neurologische aandoeningen, zoals vastgesteld aan de hand van medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtesten, thoraxfoto of ecg.
15. Aanzienlijke kans op niet-nakomen van afspraken of niet meewerken tijdens het onderzoek, naar het oordeel van de onderzoeker.
16. Tuberculose in de voorgeschiedenis, latente tuberculose getest zoals vereist door lokale regelgeving, en/of een positieve thoraxfoto voor tuberculose ten tijde van de screening of in de 6 maanden daarvoor.
17. Zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 12 maanden na de laatste infusie.
18. Drugs- en/of alcoholmisbruik, nu en/of in het verleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Mabthera
Generieke naam:	rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TL011
Generieke naam:	Rituximab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

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	EUCTR2011-005021-48-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01123070
CCMO	NL40529.048.12