

Een fase IIB , gerandomiseerde, multicentrum, dubbelblinde, door placebo/actief middel gecontroleerde studie met variërende dosissen om de veiligheid en werkzaamheid van subcutane injecties met BMS-945429 met of zonder methotrexaat te evalueren bij proefpersonen met matige tot ernstige reumatoïde artritis met onvoldoende respons op methotrexaat.

Gepubliceerd: 27-05-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primair doel tijdens de dubbelblinde periode: Vergelijken van de doeltreffendheid van BMS-945429 SC versus placebo op een achtergrondbehandeling met methotrexaat, beoordeeld aan de hand van de ACR20 responspercentages na 12 weken. Secundaire doelen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38282

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM133-001

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

"Chronische gewrichtsontsteking", "Reumatoïde artritis"

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-945429, Onvoldoende respons, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair doel tijdens de dubbelblinde periode:

Vergelijken van de doeltreffendheid van BMS-945429 SC versus placebo op een achtergrondbehandeling met methotrexaat, beoordeeld aan de hand van de ACR20-responspercentages na 12 weken behandeling.

Primair doel tijdens de langdurige extensieperiode:

Beoordelen van de langdurige klinische veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met BMS-945429 tijdens de langdurige extensieperiode.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen tijdens de dubbelblinde periode:

1) Evalueren van de bijkomende doeltreffendheidsresultaten van BMS-945429 SC na 12 weken, gemeten aan de hand van de ACR50 en 70 responspercentages, DAS28-CRP,

CDAI, SDAI, remissie, fysiek functioneren en aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

2) Evalueren van de doeltreffendheid van BMS-945429 SC na 24 weken behandeling, gemeten aan de hand van de ACR20, 50 en 70 responspercentages, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, remissie, fysiek functioneren en aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

3) Evalueren van de radiografische progressie van gewrichtsschade door beeldvormingsanalyse: MRI na 12 weken en röntgenopname na 24 weken.

4) Evalueren van de doeltreffendheid en verdraagbaarheid inclusief immunogeniciteitscijfers.

Verkennde doelen tijdens de dubbelblinde periode:

1) Evalueren van de doeltreffendheid van BMS-945429 gemeten aan de hand van de responspercentages op ACR20, 50 en 70, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, remissie, fysiek functioneren en de met de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, veranderingen op de röntgenopname na 48 weken.

2) Evalueren van het klinisch profiel van BMS-945429 ten opzichte van adalimumab.

3) Evalueren van potentiële biomarkers (waaronder oplosbare, intracellulaire, genomische) die kunnen worden gebruikt als farmacodynamische markers om informatie op te leveren voor dosisselectie en als markers die mogelijk de respons op/veiligheid van de behandeling kunnen voorspellen.

4) Verkrijgen van serumconcentraties van BMS-945429 versus tijdsgegevens voor toekomstige farmacokinetische populatie-analyse.

5) Beoordelen van de consistentie van de doeltreffendheid tussen Japanse proefpersonen en proefpersonen uit de rest van de wereld.

Secundaire doelen van de langdurige extensieperiode:

Beoordelen van de duurzaamheid van doeltreffendheid en immunogeniciteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tot dusver werd BMS-945429 voor injectie intraveneus toegediend aan gezonde proefpersonen, proefpersonen met gevorderde kanker, proefpersonen met reumatoïde artritis, en proefpersonen met niet-kleincellige longkanker. Het werd subcutaan toegediend aan gezonde proefpersonen in één klinisch onderzoek.

IM133-001 is het tweede onderzoek met BMS-945429 bij proefpersonen met matige tot ernstige reumatoïde artritis. De voor deze studie gekozen doses BMS-945429 zijn gebaseerd op de resultaten van de eerdere fase 2a studie ((ALD518-CLIN-003) met BMS-945429 plus methotrexaat bij proefpersonen met matige tot ernstige reumatoïde artritis met een inadequate respons op de behandeling met methotrexaat. BMS-945429 werd intraveneus toegediend in deze fase 2a studie en het hoofddoel van het onderzoek was het evalueren van de klinische doeltreffendheid van BMS-945429 bij deze patiëntpopulatie. Het onderzoek bereikte het primaire doel met 81,3%, 70,6%, en 82,1% van de proefpersonen in de groepen met resp. BMS-945429 80, 160, en 320 mg die ACR20 bereikten na 12 weken, in vergelijking met 27,3% in de placebogroep. BMS-945429 werd goed verdragen in deze studie.

In de fase 2a studie, werden drie IV doses bestudeerd: 80 mg, 160 mg, en 320 mg. Er was geen duidelijk verschil in dosisresponsprofiel merkbaar tussen de doses, hoewel de gegevens erop wezen dat de 320 mg-dosis tot de beste doeltreffendheidsresponsen leidde. Met dit gegeven, en het feit dat een subcutane formulering van BMS-945429 zal worden gebruikt in deze studie, was de selectie van het dosisbereik gebaseerd op de volgende factoren: de streefcijfers voor blootstelling moeten de blootstellingen waargenomen in de fase 2a studie omvatten, modellering en simulatie van blootstellingsrespons, en veiligheidsoverwegingen.

Voor deze geplande fase 2b studie, werd een subcutane dosis van 25 mg (4-wekelijks toegediend) geselecteerd om een responsniveau te bereiken dat in

het lagere waardenbereik van de dosisresponsrelatie ligt en toch een bepaalde graad van doeltreffendheid als resultaat heeft. Een subcutane dosis van 100 mg (4-wekelijks toegediend) werd geselecteerd om een responsniveau op te leveren dat in het midden van de dosisresponsrelatie ligt. Een subcutane dosis van 200 mg (4-wekelijks toegediend) werd geselecteerd om een responsniveau op te leveren dat in het hogere waardenbereik van de dosisresponsrelatie ligt. In tegenstelling tot de IV- doses in de fase 2a studie, verschilden de voorspelde responsen voor deze SC doses voldoende om duidelijk te kunnen worden onderscheiden.

Terwijl de fase 2a studie het initiële proof-of-concept leverde dat de IV-toediening van BMS-945429 doeltreffend en veilig was in een kortdurend klinisch onderzoek naar RA, zal de hier voorgestelde fase 2b studie de subcutane (SC) formulering evalueren voor: a) Evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van verschillende doses van de SC formulering van BMS-945429 in combinatie MTX als monotherapie. b) Bepalen van het effect van BMS-945429 op het verminderen van de radiografische progressie van gewrichtsschade na zowel kortdurende als langdurige behandeling. c) Beoordelen van de doeltreffendheid en veiligheid van BMS-945429 ten opzichte van een anti-TNF als actieve comparator. Alle resultaten van deze studie zullen samen een betere karakterisering geven van het klinisch profiel van BMS-945429 en informatie opleveren voor dosisselectie in toekomstige studies.

Doel van het onderzoek

Primair doel tijdens de dubbelblinde periode:

Vergelijken van de doeltreffendheid van BMS-945429 SC versus placebo op een achtergrondbehandeling met methotrexaat, beoordeeld aan de hand van de ACR20 responspercentages na 12 weken.

Secondaire doelen tijdens de dubbelblinde periode:

- 1) Evalueren van de bijkomende doeltreffendheidsresultaten van BMS-945429 SC na 12 weken, gemeten aan de hand van de ACR50 en 70 responspercentages, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, remissie, fysiek functioneren en aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.
- 2) Evalueren van de doeltreffendheid van BMS-945429 SC na 24 weken behandeling, gemeten aan de hand van de ACR20, 50 en 70 responspercentages, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, remissie, fysiek functioneren en aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.
- 3) Evalueren van de radiografische progressie van gewrichtsschade door beeldvormingsanalyse: MRI na 12 weken en röntgenopname na 24 weken.
- 4) Evalueren van de doeltreffendheid en verdraagbaarheid inclusief immunogeniciteitscijfers.

Verkennde doelen tijdens de dubbelblinde periode:

- 1) Evalueren van de doeltreffendheid van BMS-945429 gemeten aan de hand van de responspercentages op ACR20, 50 en 70, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, remissie, fysiek

functioneren en de met de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, veranderingen op de röntgenopname na 48 weken.

2) Evalueren van het klinisch profiel van BMS-945429 ten opzichte van adalimumab.

3) Evalueren van potentiële biomarkers (waaronder oplosbare, intracellulaire, genomische) die kunnen worden gebruikt als farmacodynamische markers om informatie op te leveren voor dosisselectie en als markers die mogelijk de respons op/veiligheid van de behandeling kunnen voorspellen.

4) Verkrijgen van serumconcentraties van BMS-945429 versus tijdsgegevens voor toekomstige farmacokinetische populatie-analyse.

5) Beoordelen van de consistentie van de doeltreffendheid tussen Japanse proefpersonen en proefpersonen uit de rest van de wereld.

Primair doel van de langdurige extensieperiode:

Beoordelen van de langdurige klinische veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met BMS-945429 tijdens de langdurige extensieperiode.

Secundaire doelen van de langdurige extensieperiode:

Beoordelen van de duurzaamheid van doeltreffendheid en immunogeniciteit.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2b, multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind placebo/actief gecontroleerd onderzoek naar het dosisbereik bij proefpersonen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis met een inadequate respons op methotrexaat. Het onderzoek is opgezet om de doeltreffendheid en veiligheid van BMS-945429 met methotrexaat of BMS-945429 als monotherapie te vergelijken met placebo op een achtergrondbehandeling met methotrexaat gedurende 24 weken.

Proefpersonen die de eerste 24 weken hebben voltooid zullen worden geëvalueerd over een 24 weken durende extensieperiode (totaal van 48 weken). Om ethische redenen zullen proefpersonen in de groep met methotrexaat en placebo na 24 weken beginnen met BMS-945429 met methotrexaat. Een actieve comparatorgroep met adalimumab (Humira®) is ook voorzien.

Voor een goede blinding wordt een dubbeldummy aanpak toegepast (zie rubriek 4.3.1 in het protocol). Er is een langdurige extensieperiode gepland voor proefpersonen die het 48 weken durende onderzoek hebben voltooid.

Ongeveer 406 proefpersonen (~58 per onderzoeksarm) zullen worden gerandomiseerd naar 1 van de 7 onderzoeksarmen. Er zullen drie doses BMS-945429 in combinatie met MTX en 2 doses BMS-945429 zonder methotrexaat worden geëvalueerd ten opzichte van de placebo met MTX en adalimumab met methotrexaat. Het primaire eindpunt is een ACR20 respons na 12 weken.

Men verwacht dat de inschrijvingsperiode ongeveer 12 maanden zal duren. Wanneer de wereldwijde rekrutering van proefpersonen het doelaantal van gerandomiseerde proefpersonen bereikt, kan de screening worden afgesloten voor proefpersonen behandeld met leflunomide met een verwachte screeningperiode van meer dan 10

weken (bv. door vereiste uitwasperiodes; elders geplande screeningsprocedures) om het uiteindelijke aantal gerandomiseerde proefpersonen onder strikte controle te houden. Voor proefpersonen die niet met leflunomide worden behandeld kan deze periode 2 weken zijn.

Zie figuur 3.1 op pagina 34 van het protocol voor een schematische voorstelling van de onderzoeksopzet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit protocol zijn de onderzoeksprocedures als volgt: • BMS-945429 subcutane injectie, 1,2 ml/injectieflacon (100 mg/ml) • Adalimumab (Humira®) SC injectie, 40 mg/voorgevulde injectiespuit (40 mg/0,8 ml) • Adalimumab placebo, SC injectie voorgevulde injectiespuit 0,8 ml • Methotrexaat, 2,5 mg, tablet of ingekapselde capsule • Methotrexaat placebo, tablet of capsule. Zie figuur 3.1 op pagina 34 van het protocol voor een schematische voorstelling van de onderzoeksopzet.

Inschatting van belasting en risico

Het kan zijn dat BMS-945429 een doeltreffende behandeling is voor reumatoïde artritis. Het is echter niet bekend of individuele patiënten die aan dit onderzoek deelnemen, er direct voordeel zullen van ondervinden. De in deze studie verzamelde informatie kan toekomstige patiënten met reumatoïde artritis helpen.

De patiënten zullen ongemak ondervinden van meer frequente interventies/procedures en langere visites in het ziekenhuis dan het geval zou zijn voor de gebruikelijke klinische zorg. Ze zullen aanvullende procedures ondergaan. Mogelijke bijwerkingen zijn gekend uit onderzoeksstudies met een klein aantal proefpersonen. Er kunnen bijkomende onvoorspelbare bijwerkingen optreden en sommige bijwerkingen kunnen levensbedreigend of fataal zijn. Veiligheidsmonitoring is ook voorzien in het hele protocol. Tijdens het onderzoek heeft de patiënt te allen tijde het recht om de toestemming in te trekken, zonder dat de gebruikelijke standaardzorg daardoor wordt beïnvloed

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
NL

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)

- a) Volwassen mannen en vrouwen, die minstens 18 jaar oud zijn
- b) Proefpersonen met een gedocumenteerde diagnose van actieve RA volgens de standaardcriteria (ARA [1987] of ACR/EULAR [2010]) minstens 16 weken vóór de screening.
- c) Proefpersonen hebben een ACR globale functionele status van klasse 1 tot 3.
- d) Proefpersonen moeten inadequate responders op behandeling met methotrexaat zijn. De proefpersonen moeten gedurende minstens 3 maanden methotrexaat hebben genomen in een minimale wekelijkse dosis van ≥ 15 mg, en in een stabiele dosis gedurende 4 weken vóór randomisatie (dag 1). Een wekelijkse dosis methotrexaat van 10 mg is alleen toegestaan indien er een verifieerbare documentatie in het medisch dossier bestaat van vóór opname in het onderzoek dat de proefpersoon niet heeft gerepsondeerd op minstens 15 mg of een hogere dosis en dat de dosis werd verminderd wegens toxiciteit/onverdraagbaarheid.
- e) Proefpersonen hebben een minimum van 6 gezwollen en 6 pijnlijke gewrichten op een 66/68 joint count bij de screening tijdens visite 1 voor proefpersonen voor wie geen uitwasperiode vereist is, en bij de screening tijdens visite 2 voor proefpersonen voor wie wel een uitwasperiode vereist is.
- f) Teken van synovitis in minstens 1 hand of pols bij het klinisch onderzoek bij de screening tijdens visite 1 voor proefpersonen voor wie geen uitwasperiode vereist is, en bij de screening tijdens visite 2 voor de proefpersonen voor wie wel een uitwasperiode vereist is.
- g) Proefpersonen hebben een hsCRP van $\geq 0,8$ mg/dl (8 mg/l) [volgens de waarden van het

centraal laboratorium] bij de screening tijdens visite 1 voor proefpersonen voor wie geen uitwasperiode vereist is, en bij de screening tijdens visite 2 voor proefpersonen die wel een uitwasperiode nodig hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Proefpersonen met gedocumenteerde juveniele reumatoïde artritis.
 - b) Proefpersonen die eerder reeds een goedgekeurde biologische therapie hebben gekregen of die momenteel een goedgekeurde biologische therapie krijgen voor RA (de geschiktheid van andere biologische therapieën inclusief experimentele behandelingen moet worden besproken met de medische monitor van BMS)
 - c) Patienten behandeld met leflunomide op basis van de volgende condities:
 - i) die voor screening nog behandeld worden met leflunomide:
 - (1) Patienten kunnen alleen deelnemen als ze bereid zijn met leflunomide te stoppen, daarna de procedure te volgen / te ondergaan die beschreven staat in sectie 3.1.1. en 10 extra weken willen wachten (5 maal de half waarde tijd)
 - ii) die voor screening niet meer behandeld worden met leflunomide:

Tijdens de screenings visite zullen de waarden voor leflunomide in plasma worden bepaald. Wanneer deze waarden niet detecteerbaar zijn [minder dan 0.02 mg/L or 0.02 mcg/mL], dan komt de patient in aanmerking om direct ingesloten te worden mits de patient in de afgelopen 10 weken voor de screenings visite niet behandeld is met leflunomide.

Als er nog steeds leflunomide in plasma wordt gemeten, dan kan de patient alleen worden ingesloten als de patient de procedure volgt / ondergaat die beschreven staat in sectie 3.1.1.
- d) Proefpersonen die momenteel calcineurineremmers krijgen.
- e) Proefpersonen die momenteel nimesulide krijgen.
- f) Proefpersonen die parenterale MTX krijgen voor toediening van hun wekelijkse dosis.
- g) Proefpersonen die met IM of IA glucocorticosteroïden werden behandeld binnen 4 weken vóór randomisatie (dag 1).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 10-08-2011
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BMS-945429
Generieke naam: BMS-945429
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Humira
Generieke naam: adalimumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Rheumatrex
Generieke naam: methotrexaat
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2011
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2012
Soort:	Amendement
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	EUCTR2010-023956-99-NL
CCMO	NL36137.048.11