

Een fase 2-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar dosisbereik ter evaluatie van de veiligheid, farmacokinetiek en effectiviteit van VX-509 aan de hand van magnetische resonantiebeeldvorming en artroscopische biopsies bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die DMARDs chronisch gebruiken

Gepubliceerd: 27-03-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primaire doelen Gedurende 12 weken behandeling bij proefpersonen met actieve reumatoïde artritis (RA) die een vaste behandeling met DMARD krijgen • Het evalueren van de werkzaamheid van VX-509 bij een verscheidenheid aan doses • Het evalueren van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40008

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VX12-509-103

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

actieve reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Industry: Vertex Pharmaceutical Inc.; is the sponsor of this trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: actieve reumatoïde artritis

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Het percentage proefpersonen dat een verbetering bereikt van $\geq 20\%$ in de ernst van de ziekte volgens de criteria van het American College of Rheumatology (ACR20) aan de hand van het C-actief proteïne (CRP) (ACR20-CRP) in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de ziekteactiviteitscore 28 aan de hand van CRP (4 componenten) (DAS28-4[CRP]) in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de score van het Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System (RAMRIS) van het Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT)-netwerk van synovitis in de aangewezen hand (minimaal beoordeelde gewrichten: pols, metacarpofalangeale [MCP] gewrichten nr. 2 tot nr. 5) in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de OMERACT RAMRIS-score van beenmergoedeem (osteïtis) in de aangewezen hand (minimaal beoordeelde gewrichten: pols, MCP's nr. 2 tot nr. 5) in week 12.

- Verandering ten opzichte van de baseline in de OMERACT RAMRIS-score van erosie in de aangewezen hand (minimaal beoordeelde gewrichten: pols, MCP*s nr. 2 tot nr. 5) in week 12.

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage proefpersonen dat ACR50-CRP- en ACR70-CRP-respons bereikt in week 12.
- Het aantal proefpersonen met een DAS28-4(CRP)-score van $< 2,6$ en van degenen die een remissie, matige respons of goede respons bereiken volgens de responscriteria van de European League Against Rheumatism (EULAR) in week 12.
- ACR-hybridescores in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de reumatoïde arthritis quality of life (RAQoL) vragenlijst in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de OMERACT RAMRIS-scores van synovitis, beenmergoedeem (osteïtis) en erosie in week 6.
- FK parameters van VX-509 en de metaboliet hiervan in plasma (maximaal waargenomen concentratie [C_{max}] en het gebied onder de concentratie/tijdcurve [AUC]).
- Veiligheid en verdraagbaarheid zoals aangegeven door bijwerkingen, laboratoriumtests, elektrocardiogrammen (ecg*s) en vitale parameters.

Andere eindpunten

- Voorspellende waarde van RAMRIS-respons in week 6 en 12 op DAS28-4(CRP) en ACR20CRP in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de OMERACT RAMRIS-score van

gewrichtsruimtevernauwing in week 6 en 12.

- Verandering ten opzichte van de baseline in de Clinical Disease Activity Index (CDAI), matige en lage ziekteactiviteit volgens de CDAI en remissie volgens de CDAI in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de resterende 7 subschalen van de SF-36 in week 12.
- Verandering ten opzichte van de baseline in biomarkers in bloed, waaronder markers van het botmetabolisme, cytokines en andere biomarkers.
- Percentage proefpersonen dat ACR20, ACR50 en ACR70 bereikt zoals beoordeeld aan de hand van de respons via het percentage van de bloedbezinkingsreactie (ACR20-ESR, ACR50-ESR en ACR70-ESR) in week 6 en 12.
- FK/FD relatie voor FK parameters in plasma en doeltreffendheid tegen artritis, waaronder RAMRIS, en voor veiligheid en biomarkers in plasma.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

VX 509 is een krachtige kleine molecuul-remmer van JAK3 in ontwikkeling als potentiële behandeling voor patiënten met actieve RA en andere auto-immuun ziekten. De Fase 2a studie VX09 509 101 (Studie 101), VX 509 vertoonde een significante activiteit in het verminderen van de klachten en symptomen van RA gedurende 12 weken bij patiënten die niet tevens behandeld werden met vergelijkbare DMARD's.

Ook andere algemene JAK remmers zijn in ontwikkeling voor RA. Uitkomsten van deze studies resulteerde in een snelle, statistisch significante vermindering van de klachten en symptomen van RA, maar het effect op de progressie van de erosieve aantasting na 24 weken in een studie met een placebo gecontroleerde groep gedurende 3 maanden, was onzeker ($P < 0,05$ met een significante bijdrage van uitschieters).

De VX 509 Investigator's Brochure biedt specifieke details over voltooide klinische en niet-klinische VX 509 studies en een volledige beschrijving van de

veiligheid. Er zijn geen veiligheidsbevindingen naar voren gekomen in studies met RA patienten en gezonde vrijwilligers die problemen doen vermoeden bij het voorgestelde doseringsschema voor de huidige studie, maar deze studie is wel de eerste studie bij RA patiënten die gedurende 12 weken worden behandeld met een DMARD, om een gelijktijdige behandeling met VX 509 300 mg per dag (qd) te evalueren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

Gedurende 12 weken behandeling bij proefpersonen met actieve reumatoïde artritis (RA) die een vaste behandeling met DMARD krijgen

- Het evalueren van de werkzaamheid van VX-509 bij een verscheidenheid aan doses
- Het evalueren van het vroege effect van toediening van VX-509 op gewrichtsstructuren, zoals beoordeeld door magnetische resonantie-beeldvorming (MRI)

Secundaire doelen:

Gedurende 12 weken behandeling bij proefpersonen met actieve RA die een vaste behandeling met een DMARD krijgen:

- Het evalueren of de artritis meer verbetert door toediening van VX-509 bij een verscheidenheid aan doses
- Het evalueren van veranderingen in de kwaliteit van leven gerelateerd aan de lichamelijke en geestelijke gezondheid
- Het onderzoeken van de farmacokinetica (FK) van VX-509 en de metaboliet hiervan in plasma
- Het evalueren van de veiligheid van VX-509

andere doelen:

Gedurende 12 weken behandeling bij proefpersonen met actieve RA die een vaste behandeling met een DMARD krijgen:

- Het evalueren van de voorspellende waarde van MRI-respons voor andere werkzaamheidsparameters
- Het evalueren van de verandering in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
- Het bepalen van de FK/farmacodynamische (FD) relaties tussen blootstelling van plasma aan VX-509 en de metaboliet hiervan enerzijds en de doeltreffendheid, veiligheid en biomarkers in plasma anderzijds

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet om een vroegtijdig reactie op behandeling met VX-509 te kunnen waarnemen, met inbegrip van MRI (Sectie 6.5 van het protocol).

De dubbel-blind placebo gecontroleerde opzet van de studie zal een vergelijking mogelijk maken in variabiliteit van beide parameters met de deelnemers in de controlegroep.

Er zal in deze studie geen gebruik worden gemaakt van een gewrichts-tel deskundige dit als gevolg van het kleine aantal deelnemers en gedeeltelijke deblinding van alle artroscopie patiënten die worden gerandomiseerd in de 200 mg qd doseringsgroep van VX-509 (Arm C), om de variabiliteit te voorkomen die gepaard gaat met verschil in doseringen.

Door de toegenomen testgevoeligheid van een combinatie van MRI en geblindeerde gecentraliseerde beoordeling, is er een verbeterde statistische berekening om RAMRIS verschillen te detecteren terwijl de geldigheid van MRI data wordt gehandhaafd.

Bij wijze van sensitiviteitsanalyse zullen de ACR20-CRP en DAS28-CRP effectiviteits parameters worden ge-herevalueerd met uitsluiting van de arthroscopie proefpersonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

het studiemedicijn VX12-509

Inschatting van belasting en risico

VX-509, een remmer van Janus kinase 3 (JAK3) is ontwikkeld om actieve reumatoïde artritis te behandelen.

Dit onderzoek wordt gedaan om meer over de veiligheid en de effectiviteit van VX-509 te leren bij mensen met RA.

De sponsor zal ook bekijken welke invloed VX-509 heeft op het lichaam van de patiënten en hoe hun lichaam VX-509 verwerkt.

De patiënten worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen tijdens de studie. De geïdentificeerde bijwerken op basis van klinische studies zijn:

- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- ernstige infecties
- milde verhogingen in leverwaarden die zouden kunnen duiden op een infectie van de lever.
- verhoging van de lipide waarden
- er zijn geen studies gedaan om mogelijke risico's te beoordelen in relatie tot kanker.

Op basis van niet-klinische studies geïdentificeerde potentiële risico's:

Er zijn afwijkingen aan de baarmoeder en de de borstklieren (een orgaan dat melk produceert) gezien in een studie waar dieren 6 maanden werden behandeld met VX-509.

Bij deze dieren is een hormoon als prolactine belangrijke bij het functioneren van de baarmoeder en de borstklieren.

Als gevolg van behandeling met VX-509, gedraagt prolactine zich anders bij deze dieren.

Bij mensen heeft prolactine voornamelijk een effect op de lactatie maar geen effect op de baarmoeder.

Risico*s van het stoppen met de reguliere medicatie:

Er zijn een aantal vormen van co-medicatie die patienten niet kunnen nemen tijdens de studie en die mogelijk gestopt moet worden tijdens de studie. De studie-arts zal bekijken of het beter is voor de patient om terug te gaan naar de reguliere medicatie.

Risico*s gerelateerd aan onderzoeken in de studie:

Bloedafname: ongemak, pijn op de plek van de bloedafname, duizeligheid, infectie(zelden) , bloeding, roodheid, blauwe plekken bij de plek van bloedafname.

Electrocardiogram (ECG): de stickers die bij de ECG worden gebruikt kunnen een huidreactie veroorzaken.

X-thorax / hand en voet röntgenfoto*s: De totale hoeveelheid straling die een patient krijgt van een x-thorax is tijdens deze studie ongeveer gelijk aan een natuurlijke blootstelling aan straling gedurende 3. dagen De straling als gevolg van de de hand en voet foto is veel minder dan dat.

MRI: Sommige deelnemers hebben in hun medische geschiedenis een overgevoeligheid of allergie voor contrastvloeistof, dit moet worden verteld aan de studie-arts.

Voortplantingsrisico*s :

deelnemers zouden niet zwanger moeten worden of een kind verwekken tijdens deelname aan de studie. Vrouwen zouden geen borstvoeding moeten geven gedurende deelname aan de studie.

Medicatie interactie risico*s:

De combinatie van de study drug en 1 van deze andere vormen van medicatie kunnen een risico vormen voor de patienten.

VX-509 kan de werking en het metabolisme beïnvloeden van andere medicatie die de patient neemt en zo kunnen de bepaalde lichaamswaarden stijgen. Dit kan resulteren in mogelijke bijwerkingen die gerelateerd zijn aan die medicatie.

Patienten moeten tijdens de studie geen grapefruit eten of sap drinken of Sint Jan*s kruid innemen.

Andere medicatie met een sterke interactie is CYP3A en deze moet dan ook niet genomen worden tijdens de studie.

Onbekende risico*s:

Er kunnen zich bijwerkingen voordoen die nog niet bekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

130 Waverly St
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

130 Waverly St
Cambridge, MA 02139
US

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)

- Mannelijke en vrouwelijke deelnemers tussen de 18 en 65 (inclusief) jaar.
- Gediagnosticeerd zijn met RA
- De deelnemer moet een aantal gezwollen gewrichten van ≥ 6 op 66 beoordeelde gewrichten en een aantal gevoelige gewrichten van ≥ 8 op 68 beoordeelde gewrichten.
- Seropositiviteit op basis van ofwel een positieve reumatoïdefactor of antilichamen tegen cyclisch gecitrullineerde peptiden (CCP) bij de screening of gekende erosieve ziekte op basis van een eerder röntgenrapport (voorhanden en in archief) of erosies die ontdekt zijn op de röntgenfoto van handen en voeten.

- Een CRP-gehalte van $\geq 1,2 \times \text{ULN}$ bij de baseline of een Westergren bloedbezinkingsreactie van $\geq 1,2 \times$ de bovengrens van normaal bij de screening.
- Deelnemers moeten een stabiele behandeling krijgen met 1 van de volgende DMARD*s: methotrexaat, sulfasalazine, leflunomide, een anti-malariamiddel of penicillamine.
- Deelnemers moeten zichtbare 2+ synovitis van de pols of ≥ 2 MCP*s hebben, gedefinieerd als verlies van botcontouren met zichtbare gewrichtseffusie en/of -zwelling in de voor MRI aangewezen hand (de hand die bij MRI-beoordelingen gebruikt wordt).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een volledige lijst met de exclusiecriteria kan ook gevonden worden in sectie 10.2 exclusiecriteria. ;Patienten die aan de volgende exclusiecriteria voldoen, kunnen niet deelnemen aan deze studie: ;1.Inflammatoire en reumatologische aandoeningen buiten RA om, waarbij artritis een prominent kenmerk kan zijn, zoals systemische lupus erythematosus, gemengde bindweefselziekte, scleroderma, poly-/dermatomyositis, of jicht; secundair syndroom van Sjögre of interstitiële longziekte zijn toegestaan.

2.Voorgeschiedenis van elke willekeurige ziekte die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verwarren of een bijkomend risico bij het toedienen van het (de) onderzoeksgeneesmiddel(en) aan de proefpersoon zou kunnen vormen. Dit kan de volgende ziekten inhouden, maar is er niet toe beperkt: voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte of ziekte van het centrale zenuwstelsel, voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante afwijkingen bij een lichamelijk onderzoek, ecg of laboratoriumonderzoek, of voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische of geestesziekte.

3.Voorgeschiedenis van kanker, behalve plaveiselcel- of basaalcelkanker van de huid of in situ baarmoederhalskanker.

4.Voorgeschiedenis van hematologische stoornissen, waaronder neutropenie en trombocytopenie, buiten het syndroom van Felty om.

5.Voorgeschiedenis van tuberculose (TB), ongeacht een voorgeschiedenis van behandeling met anti-mycobacteriële middelen; of actieve TB zoals bepaald door een röntgenfoto, TB-huidtest en QuantiFeron® TB Gold Assay (QuantiFeron assay). Als de proefpersoon overgevoelig is voor het preparaat van de huidtest dat voor de TB-huidtest gebruikt wordt, dan is QuantiFeron alleen aanvaardbaar.

6.Acute of chronische actieve infectie waarvoor behandeling met een systemisch antimicrobieel middel nodig is, behalve onychomycose waarvoor een antischimmelmedicijn gegeven wordt, of acne en rosacea waarvoor antibiotica in een lage dosis gegeven worden.

7.Voorgeschiedenis van febriele ziekte binnen 5 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

8.Voorgeschiedenis van eerdere osteomyelitis, een geïnfecteerd gewricht of een gewrichtsprothese.

9.Proefpersonen die een hoog risico lopen op het ontwikkelen van een infectie vanwege een falend immuunsysteem, waaronder slecht gecontroleerde diabetes.

10.Gewicht < 45 kg bij de screening.

11.Een 12-kanalen ecg met als resultaat een gecorrigeerd QT-interval (QTc) > 450 m/sec bij het screeningbezoek. Als het QTc hoger is dan 450 m/sec, moet men het ecg nog 2 keer

herhalen en het gemiddelde van de 3 QTc-waarden gebruiken om te bepalen of de proefpersoon voor deelname in aanmerking komt. Proefpersonen moeten ook uitgesloten worden bij waarneming van elk ander klinisch significant interval (bv. PR-verlenging), morfologische (bv. T-golf inversie) of geleidingsstoornissen.

12. Een geplande operatie tijdens het onderzoek.

13. Metalen implantaat of een andere contra-indicatie voor het maken van magnetische kernresonanties.

14. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik, of buitensporig alcoholgebruik zoals bepaald door de onderzoeker, in de afgelopen 12 maanden voor de screening.

15. Voor vrouwelijke proefpersonen: Zwanger zijn of borstvoeding geven; of van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis VX-509; of vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden en niet bereid of niet in staat zijn om een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken zoals in dit protocol staat aangegeven, vanaf minstens 14 dagen voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

16. Voor mannelijke proefpersonen: De proefpersoon heeft een vrouwelijke partner die zwanger is of borstvoeding geeft, of van plan is om zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis VX-509; of mannelijke proefpersonen die niet bereid of niet in staat zijn om een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken zoals in dit protocol staat aangegeven, vanaf minstens 14 dagen voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

17. De proefpersoon is de onderzoeker of een subonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator, ander personeelslid, of familie van een onderzoeksmedewerker die rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek betrokken is.

18. Heeft meer dan 1 NSAID nodig na ondertekening van het toestemmingsformulier bij de screening (extra aspirine [tweede NSAID] $\leq$ 325 mg/dag is toegestaan). De dosis van elke op dat moment gebruikte NSAID moet ten minste 28 dagen voor dag 1 stabiel blijven.

19. Systemische behandeling met een corticosteroïde (prednisone of een equivalent hiervan) $>$ 10 mg/dag. De dosis van elke op dat moment gebruikte systemische corticosteroïde moet ten minste 28 dagen voor dag 1 stabiel blijven (deel 16.13).

20. Allergie voor gadolinium.

21. Eerdere behandeling met een JAK-remmer.

22. Andere (biologische/niet-biologische) DMARD's dan de DMARD die vereist is voor toetreding tot het onderzoek, moeten gedurende bepaalde minimumperiodes voor de screening stopgezet zijn (deel 16.2). Proefpersonen die eerder behandeld zijn met rituximab/ocrelizumab (of een ander depleterend monoklonaal antilichaam) moeten kunnen aantonen dat ze van welke cytopenie(ën) dan ook hersteld zijn.

23. Intra-articulaire inspuiting van corticosteroïden in elk willekeurig gewricht binnen 4 weken voor de screening of binnen 12 weken voor de screening voor de hand of het gewricht die/dat voor MRI aangewezen is en waarvoor een artroscopie gepland is.

24. Behandeling met een experimenteel geneesmiddel binnen 60 dagen of 5 halfwaardetijden voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, welk van de twee tijden het langste is.

25. Proefpersonen die gelijktijdig matige of sterke remmers of induceerders van CYP3A of P-gp moeten gebruiken, of CYP3A-substraten die bij hoge blootstelling gepaard gaan met ernstige bijwerkingen (deel *10.3; partiële lijsten in deel 16.3).

26. Een levend of levend verzwakt vaccin hebben gekregen in de 4 weken voor

onderzoeksdag 1.

27. Positieve zwangerschapstest op urine of serum.

28. Hemoglobine < 11 g/dl voor vrouwen of < 12 g/dl voor mannen bij de screening.

29. Absoluut aantal neutrofielen < 1,5 K/ μ l bij de screening.

30. Aantal plaatjes < 120 K/ μ l bij de screening.

31. ALT of AST $\geq 1,5 \times$ ULN bij de screening.

32. Creatinineklaring < 30 ml/min bij de screening.

33. Positief oppervlakteantigeen van hepatitis B, antilichamen tegen het hepatitis C-virus of antilichamen tegen humaan immunodeficiëntievirus 1 en 2 bij de screening.

34. Andere klinisch significante afwijkende laboratoriumresultaten van hematologisch, serumchemie- en coagulatieonderzoek of urineonderzoek bij de screening naar het oordeel van de onderzoeker.

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:	4
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-05-2013
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2012-003439-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01754935
CCMO	NL42286.041.12