

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van baricitinib (LY3009104) bij patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis die onvoldoende reageerden op tumornecrosefactorremmers

Gepubliceerd: 21-11-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of baricitinib 4 mg q.d. superieur is aan placebo bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve RA die, ondanks behandeling met cDMARD's, onvoldoende reageerden op een TNF-...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40024

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

I4V-MC-JADW (219-428)

### Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

**Synoniemen aandoening**

chronische ontsteking van de gewrichten en het omliggende weefsel., Reumatoïde artritis

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Eli Lilly

**Overige ondersteuning:** Eli Lilly and Company

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Dubbelblind, Fase 3, Placebogecontroleerd, Reumatoïde artritis

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of baricitinib 4 mg q.d. superieur is aan placebo bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve RA die, ondanks een doorlopende behandeling met cDMARD's, onvoldoende reageerden op een TNF-remmer, zoals beoordeeld op basis van het aantal patiënten dat in week 12 een verbetering van 20% behaalt volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR20).

**Secundaire uitkomstmaten**

De voornaamste secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- het beoordelen van de werkzaamheid van 4 mg baricitinib q.d. versus placebo, zoals beoordeeld op basis van:

1. de verandering vanaf baseline tot week 12 wat betreft de score op de Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

- 2 verandering vanaf baseline tot week 12 wat betreft het DAS28 (Disease Activity Score 28) hoogsensitieve C-reactieve proteïne (hsCRP)

- het beoordelen van de werkzaamheid van 2 mg baricitinib q.d. versus placebo,

zoals beoordeeld op basis van:

1. het aantal patiënten dat in week 12 ACR20 behaalde
2. de verandering in de HAQ-DI-score vanaf baseline tot week 12
3. de verandering vanaf baseline tot week 12 in de DAS28-hsCRP

Raadpleeg paragraaf 6.2 (secundaire doelen) op pagina 23 van het protocol voor de volledige lijst.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De behandeling van RA is in de laatste jaren aanmerkelijk verbeterd. Naast de vermindering van tekenen en symptomen worden een verbetering van het lichamelijk functioneren, remming van de structurele schade, betere patiëntresultaten en klinische remissie nu gezien als haalbare doelen. Het huidige aanbevolen primaire doel voor de behandeling van RA moet derhalve een toestand van klinische remissie zijn (Smolen et al. 2010; Felson et al. 2011). Ondanks de verscheidenheid aan goedgekeurde middelen voor RA is volledige of blijvende remissie van de ziekte ongewoon. Conventionele ziektemodificerende antireumatica (cDMARD's) zijn met enig succes gebruikt. Naast DMARD's kunnen biologische middelen die kritische ontstekingsmediatoren, T-cellen of B-cellen blokkeren of antagoneren, de pijn en de zwelling verminderen en het gewricht beschermen tegen structurele schade. Het is gebleken dat de werkzaamheid van deze biologische geneesmiddelen, vooral in combinatie met MTX, een klinisch belangrijk effect heeft op de tekenen en symptomen van RA (Fleischmann 2005). Progressie van de ziekte kan echter nog steeds optreden bij patiënten die met cDMARD's en/of biologische behandelingen kennelijk voldoende controle krijgen over hun tekenen en symptomen (Klareskog et al. 2009; Rubbert-Roth en Finckh 2009). Dientengevolge blijft er een aanzienlijke onbeantwoorde behoefte bestaan aan effectievere en beter verdraagbare behandelingen van RA.

Baricitinib (LY3009104) is een orale Janus-kinase 1 (JAK1)/Janus-kinase 2 (JAK2) selectieve remmer die een mogelijk effectieve therapie is ter behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis

(RA). De grondgedachte achter het huidige onderzoek is het bevestigen van de werkzaamheid en het verder definiëren van het veiligheidsprofiel van 4 mg baricitinib en 2 mg baricitinib bij toediening eenmaal daags (q.d.) aan patiënten met RA die onvoldoende reageerden op of intolerant zijn voor ten minste 1 therapie met een biologische tumornecrosefactorremmer (TNF-remmer) en die ook een achtergrondtherapie volgen met conventionele ziektemodificerende antireumatica (cDMARD's) (met of zonder metotrexaat (MTX)). De gegevens over veiligheid en verdraagzaamheid uit dit onderzoek zijn bedoeld om het huidige inzicht te verbeteren in de relatie tussen de voordelen en risico's van baricitinib bij patiënten met RA.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of baricitinib 4 mg q.d. superieur is aan placebo bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve RA die, ondanks behandeling met cDMARD's, onvoldoende reageerden op een TNF-remmer, zoals beoordeeld op basis van het aantal patiënten dat in week 12 een verbetering van 20% behaalt volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR20).

## **Onderzoeksopzet**

Onderzoek JADW wordt een fase 3-, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy-, placebogecontroleerd onderzoek van poliklinische patiënten waarbij de werkzaamheid van 4 mg en 2 mg orale doses baricitinib q.d. versus placebo wordt vergeleken op het gebied van tekenen en symptomen van RA.

In totaal worden er 525 patiënten in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar 1 van de volgende 3 behandelarmen: baricitinib 4 mg q.d. (n=175), baricitinib 2 mg q.d. (n=175) of placebo (n=175). Alle patiënten blijven hun achtergrondtherapie met cDMARD's volgen. Patiënten met nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) van <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, krijgen een dosering van 2 mg baricitinib q.d. indien ze ingedeeld zijn voor een actieve behandeling. Patiënten die niet zijn ingedeeld voor de ontvangst van een actieve behandeling, krijgen een overeenkomende placebo. Na het onderzoeksbezoek in week 24 mogen de daarvoor geschikte patiënten doorgaan naar een apart vervolgonderzoek (onderzoek I4V-MC-JADY) of verder gaan naar de vervolgperiode van dit onderzoek na de behandeling (deel B).

Onderzoek JADW bestaat uit 3 delen:

- Screening: een screeningsperiode van 3 tot 42 dagen voorafgaand aan bezoek 2 (week 0)
- Deel A: een dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van week 0 tot en met week 24
- Deel B: een vervolgperiode van dit onderzoek na behandeling.

Geplande behandelingsduur: 24 weken  
Aanlooperperiode: 3 tot 42 dagen  
Behandelperiode: 24 weken  
Vervolgperiode: 28 dagen

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Baricitinib wordt oraal toegediend als een tablet van 4 mg of 2 mg q.d. Patiënten die niet zijn ingedeeld bij de behandeling met baricitinib zullen een overeenkomende placebotablet van 4 mg of 2 mg ontvangen. Patiënten blijven tijdens het verloop van het onderzoek hun achtergrondtherapie met cDMARD's volgen.

## **Inschatting van belasting en risico**

Er kunnen risico's of bijwerkingen verbonden zijn aan de geneesmiddelen of de onderzoeksprocedures.

Op 28 maart 2012 hebben 766 volwassenen (188 gezonde vrijwilligers, 475 patiënten met reumatoïde artritis (RA), 67 proefpersonen met psoriasis (Ps) en 36 mensen met beschadigde nieren) van 18 tot 80 jaar, alsmede 2 kinderen met een zeldzame ziekte, baricitinib ingenomen.

Baricitinib is een molecuul dat de effecten van eiwitten, Janus-kinasen geheten, in het lichaam blokkeert. Het blokkeren van deze eiwitten kan invloed hebben op het immuunsysteem. Een van die effecten kan een afname zijn van inflammatoire ziekten en auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis (RA), psoriasis (Ps) of diabetische nefropathie. Andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, kunnen het risico op infectie en kanker verhogen. Baricitinib kan deze risico's ook verhogen.

Een volledig overzicht van de risico's en ongemakken die gepaard gaan met de onderzoeksgeneesmiddelen en de onderzoeksprocedures is te vinden in de informatiebrochure voor patiënten.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Eli Lilly

Erl Wood Manor, Sunninghill Road  
Windlesham GU20 6PH  
GB

# Wetenschappelijk

Eli Lilly

Erl Wood Manor, Sunninghill Road  
Windlesham GU20 6PH  
GB

## 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. zijn minimaal 18 jaar oud
2. zijn op volwassen leeftijd gediagnosticeerd met RA, zoals gedefinieerd door de ACR/EULAR-criteria uit 2010 voor de classificatie van RA (Aletaha et al. 2010)
3. hebben matige tot ernstige actieve RA, gedefinieerd als de aanwezigheid van ten minste 6/68 gevoelige gewrichten en ten minste 6/66 gezwollen gewrichten
  - a. Als een gewricht operatief is behandeld, kan dat gewricht niet tot de gevoelige gewrichten of gezwollen gewrichten geteld worden voor deelname- of inschrijfdoeleinden.
4. hebben een C-reatieve proteïnewaarde (of hsCRP) die  $\geq 1$  keer hoger is dan de bovengrens van normaal (ULN), gebaseerd op de meest recente gegevens (indien voorhanden)
5. zijn ten minste 3 maanden behandeld met goedgekeurde doses van ten minste 1 biologische TNF- $\alpha$ -remmer (bijv. infliximab, certolizumab, golimumab, etanercept, adalimumab) en hebben naar het oordeel van de onderzoeker ofwel:
  - a. onvoldoende werkzaamheid of verlies van werkzaamheid ervaren bij een dosering die, overeenkomstig de lokale klinische praktijk, als toelaatbaar wordt gezien voor een afdoende beoordeling van de klinische respons, of
  - b. hadden intolerantie voor een dergelijke behandeling
6. hebben gedurende minimaal 12 weken vóór opname in het onderzoek regelmatig gebruikgemaakt van ten minste 1 conventionele DMARD in een dosering die, overeenkomstig

de lokale klinische praktijk, gezien wordt als toelaatbaar voor een afdoende beoordeling van de klinische respons, zoals hieronder omschreven:

- a. De MTX-dosis moet een stabiele, ongewijzigde orale dosering zijn geweest van 7,5 tot 25 mg/week (of de equivalente injecteerbare dosering) gedurende ten minste 8 weken vóór opname in het onderzoek. De MTX-dosering zal tijdens het onderzoek naar verwachting stabiel blijven en mag uitsluitend om veiligheidsoverwegingen worden aangepast.
  - b. Voor patiënten die het onderzoek binnenkomen met een MTX-dosering van <15 mg/week moet duidelijk in het medisch dossier gedocumenteerd zijn dat hogere doses MTX niet werden verdragen of dat de MTX-dosering op basis van lokale richtlijnen voor de klinische praktijk de hoogste toelaatbare dosering is.
  - c. De lokale standaardbehandeling moet gevolgd worden voor de gelijktijdige toediening van foliumzuur.
  - d. Voor patiënten die het onderzoek binnenkomen na ontvangst van de volgende DMARD's moet de dosering gedurende ten minste 8 weken vóór opname in het onderzoek stabiel zijn en de vermelde dosering niet overschrijden: hydroxychloroquine max. 400 mg/dag, sulfasalazine max. 3000 mg/dag, leflunomide (Arava®, Sanofi-Aventis) max. 20 mg/dag en azathioprine max. 150 mg/dag of 2 mg/kg/dag.
7. kunnen lezen, begrijpen en schriftelijk toestemming verlenen

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

8. hebben binnen 28 dagen vóór geplande randomisatie een biologische behandeling voor RA ontvangen, zoals etanercept, anakinra, infliximab, tocilizumab, certolizumab, adalimumab, golimumab of abatacept; hebben rituximab binnen 6 maanden vóór geplande randomisatie ontvangen
9. ontvangen momenteel corticosteroïden in doses van >10 mg prednison per dag (of equivalent) of hebben binnen 2 weken vóór opname in het onderzoek of binnen 6 weken vóór geplande randomisatie een onregelmatig doseringsschema van corticosteroïden ontvangen
10. zijn binnen 2 weken vóór opname in het onderzoek of binnen 6 weken vóór geplande randomisatie gestart met een behandeling met NSAID's (waarbij het NSAID-gebruik de behandeling van tekenen en symptomen van RA tot doel heeft) of hebben binnen 2 weken vóór opname in het onderzoek of binnen 6 weken vóór geplande randomisatie een onregelmatig doseringsschema van NSAID's ontvangen
11. worden momenteel gelijktijdig behandeld met MTX, hydroxychloroquine en sulfasalazine
12. zijn in de 2 weken vóór opname in het onderzoek gestart met een nieuwe fysiotherapeutische behandeling van RA
13. hebben binnen 2 weken vóór opname in het onderzoek of binnen 6 weken vóór geplande randomisatie een parenteraal corticosteroïd gekregen dat toegediend werd middels intramusculaire of intraveneuze (i.v.) injectie of hebben de parenterale injectie van corticosteroïden naar verwachting tijdens het onderzoek nodig
14. hebben gedurende 2 weken vóór opname in het onderzoek of binnen 6 weken vóór geplande randomisatie in 3 of meer gewrichten een injectie gehad met intra-articulaire corticosteroïden
- a. Gewrichten die binnen 2 weken vóór opname in het onderzoek of binnen 6 weken vóór

geplande randomisatie geïnjecteerd zijn met intra-articulaire corticosteroïden kunnen niet tot de gevoelige gewrichten en gezwollen gewrichten geteld worden voor deelname- of inschrijfdoeleinden.

15. hebben actieve fibromyalgie die, naar het oordeel van de onderzoeker, een goede beoordeling van de RA-activiteit ten behoeve van dit onderzoek moeilijk zou maken; Raadpleeg paragraaf 8.1.2 (exclusiecriteria) op pagina 30 van het protocol voor de volledige lijst

## 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: | 16-05-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 16                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | NA           |
| Generieke naam: | Baricitinib  |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                 |
|---------------------|-------------------------------------------------|
| Datum:              | 21-11-2012                                      |
| Soort:              | Eerste indiening                                |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 21-12-2012                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 17-01-2013                                      |
| Soort:              | Eerste indiening                                |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 21-01-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 14-05-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 24-05-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 20-06-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 11-07-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 30-09-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |

|                     |                                                 |
|---------------------|-------------------------------------------------|
| Datum:              | 17-10-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 11-11-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 25-11-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 23-04-2014                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 24-04-2014                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 09-10-2014                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 13-10-2014                                      |
| 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  | EUCTR2012-002323-15-NL |
| CCMO     | NL42146.048.12         |