

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actiefgecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van baricitinib bij patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis die onvoldoende reageerden op een behandeling met methotrexaat.

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

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of baricitinib superieur is aan placebo bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA), ondanks behandeling met methotrexaat (ofwel met onvoldoende respons...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <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-OMON40030

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

I4V-MC-JADV (219-427)

### 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, Placebo en actiefgecontroleerd, Reumatoïde artritis

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen of baricitinib superieur is aan placebo bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve RA, ondanks behandeling met MTX (ofwel MTX IR), zoals beoordeeld op basis van het aantal patiënten dat in week 12 ACR20 bereikt.

**Secundaire uitkomstmaten**

De voornaamste secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn het beoordelen van de werkzaamheid van baricitinib versus placebo of adalimumab, zoals vastgesteld op basis van:

- verandering ten opzichte van baseline tot week 24 wat betreft structurele gewrichtsschade, zoals gemeten met behulp van de gemodificeerde Total Sharp Score (mTSS (van der Heijde-methode)) vergeleken met placebo
- verandering ten opzichte van baseline tot week 12 wat betreft de score op de Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) vergeleken met placebo
- verandering ten opzichte van baseline tot week 12 wat betreft het

Raadpleeg paragraaf 6.2 (secundaire doelen) op pagina 29 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 cDMARD's kunnen biologische middelen die kritische ontstekingsbevorderende stoffen, T-cellen of B-cellen blokkeren of neutraliseren 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 conventionele DMARD'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 beweegredenen achter het huidige onderzoek is het bevestigen van de werkzaamheid en het verder definiëren van het veiligheidsprofiel van 4 mg baricitinib bij toediening eenmaal daags (q.d.) aan patiënten met RA die onvoldoende reageerden op een behandeling met methotrexaat (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 superieur is aan placebo bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA), ondanks behandeling met methotrexaat (ofwel met onvoldoende respons op methotrexaat (MTX-IR)), zoals beoordeeld op basis van het aantal patiënten dat in week 12 een verbetering van 20% behaald volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR20).

## **Onderzoeksopzet**

Onderzoek I4V-MC-JADV (JADV) wordt een 52 weken durende, fase 3-, in meerdere centra uitgevoerd, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo-, placebo- en actiefgecontroleerd onderzoek van poliklinische patiënten in parallelle groepen waarbij de werkzaamheid van baricitinib versus placebo wordt vergeleken qua tekenen en symptomen, functie, remissie en structurele progressie bij patiënten met matige tot ernstige actieve RA die onvoldoende reageerden op methotrexaat (MTX) en die nooit behandeld zijn met biologische ziektemodificerende antireumatica (DMARD's) (ofwel MTX-IR-patiënten).

Het onderzoek omvat een vergelijking van de non-inferioriteit van baricitinib versus adalimumab wat betreft tekenen en symptomen.

De bedoeling is dat in totaal 1280 patiënten worden ingeschreven voor het onderzoek (480 krijgen baricitinib, 480 krijgen placebo en 320 krijgen adalimumab). Na het onderzoeksbezoek in week 52 mogen daarvoor in aanmerking komende patiënten doorgaan met een apart vervolgonderzoek (onderzoek I4V-MC-JADY) van maximaal 2 jaar of naar de vervolgperiode van dit onderzoek na de behandeling (deel C).

Onderzoek JADV bestaat uit 4 delen:

- Screening: screeningperiode van 3 tot 42 dagen voorafgaand aan bezoek 2 (week 0)
- Deel A: dubbelblinde, placebo- en actiefgecontroleerde periode van week 0 tot en met week 24
- Deel B: dubbelblinde, actiefgecontroleerde periode van week 24 tot en met week 52
- Deel C: vervolgperiode na de behandeling

Geplande behandelingsduur: 52 weken.

Screeningperiode: 3 tot 42 dagen

Behandelperiode: 52 weken

Vervolgperiode: 28 dagen

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Baricitinib zal eenmaal daags (q.d.) als tablet van 4 mg worden toegediend. Patiënten met nierinsufficiëntie, gedefinieerd als de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, krijgen een dosering van 2 mg baricitinib q.d. Patiënten die niet zijn ingedeeld bij de behandelgroep met baricitinib zullen een overeenkomend placebotablet van 4 mg of 2 mg ontvangen. Adalimumab (40 mg) zal om de 14 dagen (ofwel iedere 2 weken) middels subcutane injectie worden toegediend. Patiënten die niet zijn ingedeeld bij adalimumab zullen iedere 2 weken een subcutane injectie met een overeenkomende placebo ontvangen. Patiënten blijven tijdens het verloop van het onderzoek hun achtergrondtherapie met MTX 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 gediagnosticeerd met RA begonnen op volwassen leeftijd zoals gedefinieerd door de ACR/EULAR-criteria uit 2010 voor de classificatie van RA (Aletaha et al. 2010)
3. hebben matig tot ernstig 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 en gezwollen gewrichten gerekend worden voor deelname- of inschrijfdoeleinden.
4. hebben een C-reatieve proteïnewaarde (CRP) (of hsCRP) van  $\geq 6\text{mg/L}$ , gebaseerd op de meest recente gegevens (indien voorhanden)
5. hebben gedurende minimaal 12 weken voorafgaand aan de start van het onderzoek regelmatig MTX ingenomen in een dosering die, overeenkomstig de lokale klinische praktijk, beschouwd wordt als toelaatbaar voor een afdoende beoordeling van de klinische respons. De MTX-dosering 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 de start van het onderzoek. De MTX-dosering zal tijdens het onderzoek naar verwachting stabiel blijven en mag uitsluitend om veiligheidsoverwegingen worden aangepast
  - a. Voor patiënten die met het onderzoek starten met een MTX-dosering van  $<15\text{ mg/week}$  moet duidelijk in het medisch dossier gedocumenteerd zijn dat hogere MTX-doses niet werden verdragen of dat de MTX-dosering op basis van lokale richtlijnen voor de klinische praktijk de hoogste toelaatbare dosering is.
  - b. De lokale standaardbehandeling moet gevolgd worden voor de gelijktijdige toediening van foliumzuur.
6. kunnen lezen, begrijpen en schriftelijk toestemming geven

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

7. ontvangen momenteel corticosteroïden met een dosering van > 10 mg prednison per dag (of gelijkwaardig) of hebben binnen 2 weken vóór de start van het onderzoek of binnen 6 weken voor de geplande randomisatie een onregelmatig doseringsschema van corticosteroïden ontvangen
8. zijn binnen 2 weken vóór de start van het onderzoek of binnen 6 weken van de 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 de start van het onderzoek of binnen 6 weken van de geplande randomisatie een onregelmatig doseringsschema van NSAID's ontvangen
9. worden momenteel gelijktijdig behandeld met MTX, hydroxychloroquine en sulfasalazine
10. ontvangen momenteel of hebben in het verleden, binnen 8 weken vóór de start van het onderzoek, conventionele DMARD's ontvangen (bijv. goudzouten, ciclosporine, azathioprine of andere immunosuppressiva) anders dan MTX, hydroxychloroquine (tot 400 mg/dag) of sulfasalazine (tot 3000 mg/dag)
  - a. De doses hydroxychloroquine of sulfasalazine dienen gedurende ten minste 8 weken vóór de start van het onderzoek stabiel te zijn.
  - b. Immunosuppressie in verband met orgaantransplantatie is niet toegestaan.
11. hebben leflunomide ontvangen in de 12 weken vóór de start van het onderzoek (of binnen 4 weken vóór de start van het onderzoek als de standaard 11 dagen met cholestyramine is gebruikt voor de 'wash-out' van leflunomide)
12. zijn in de 2 weken vóór de start van het onderzoek gestart met een nieuwe fysiotherapeutische behandeling van RA; Raadpleeg paragraaf 8.1.2 (exclusiecriteria) op pagina 37 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: 04-07-2013  
Aantal proefpersonen: 12  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Humira  
Generieke naam: Adalimumab  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
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:              | 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:              | 12-11-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 26-11-2013                                      |
| Soort:              | Amendement                                      |
| Toetsingscommissie: | METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                 |
| Datum:              | 28-11-2013                                      |
| 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  | EUCTR2012-002322-73-NL |
| CCMO     | NL42145.048.12         |