

Veiligheid en werkzaamheid van BI695500 bij patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis: een open-label verlengingsonderzoek.

Gepubliceerd: 13-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: Beoordelen van de veiligheid van BI 695500 op de lange termijn bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis (RA) die met succes de behandeling hebben voltooid in onderzoek 1301.1. Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40517

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BI1301.4 BI695500 extensie

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BI695500, extensie onderzoek, RA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

Het primaire eindpunt van onderzoek 1304.1 is veiligheid; de werkzaamheid zal worden beoordeeld als secundaire en andere eindpunten.

Primair veiligheidseindpunt:

Het primaire eindpunt wordt gedefinieerd als het aantal (de proportie) patiënten met geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen tijdens de behandelingsfase.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- * De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.1 in DAS28 (erythrocyte sedimentation rate [ESR]) in week 48 van onderzoek 1301.4;
- * De proportie patiënten die voldoen aan de responscriteria van het American College of Rheumatology 20% (ACR20) (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 48 van onderzoek 1301.4;
- * De proportie patiënten die voldoen aan de definitie van remissie van de ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 48 van onderzoek 1301.4;
- * De proportie patiënten die voldoen aan de EULAR-respons (goede respons,

matige respons of geen respons) (gebaseerd op DAS28-verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 48 van onderzoek 1301.4.

Andere werkzaamheidseindpunten:

- * De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.1 in DAS28 (ESR) in week 24 van onderzoek 1301.4.
- * De proportie patiënten die voldoen aan ACR20-responscriteria (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 24 van onderzoek 1301.4;
- * De proportie patiënten die voldoen aan de ACR/EULAR-definitie van remissie (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 24 van onderzoek 1301.4.
- * De proportie patiënten die voldoen aan de EULAR-respons (goede respons, matige respons of geen respons) (gebaseerd op DAS28-verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 24 van onderzoek 1301.4;
- * ACR50- EN ACR70-responders (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 24 van onderzoek 1304.4;
- * ACR50- EN ACR70-responders (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1) in week 48 van onderzoek 1301.4;
- * De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.1 in DAS28 (C-reektief eiwit [CRP]) in week 24 van onderzoek 1301.4;
- * De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.1 in DAS28 (CRP) in week 48 van onderzoek 1301.4;
- * Individuele parameters van de ACR-verbeteringscriteria (gebaseerd op de verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1): aantal gezwollen gewrichten,

aantal gevoelige gewrichten, globale beoordeling door patiënt en arts van de ziekteactiviteit, beoordeling door patiënt van de pijn, Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) en acute fase reactant (CRP) in week 24 van onderzoek 1301.4;

* Individuele parameters van de ACR-verbeteringscriteria (gebaseerd op de verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.1): aantal gezwollen gewrichten, aantal gevoelige gewrichten, globale beoordeling door patiënt en arts van de ziekteactiviteit, beoordeling door patiënt van de pijn, HAQ-DI en acute fase reactant (CRP) in week 48 van onderzoek 1301.4;

* De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.1 in de 36-item Short Form Health Survey (SF-36) in week 24 van onderzoek 1301.4;

* De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.1 in SF-36 in week 48 van onderzoek 1301.4;

* De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.4 in DAS28 (ESR) in week 24 van onderzoek 1301.4;

* De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.4 in DAS28 (ESR) in week 48 van onderzoek 1301.4;

* De proportie patiënten die voldoen aan ACR20-responscriteria (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.4) in week 24 van onderzoek 1301.4;

* De proportie patiënten die voldoen aan ACR20-responscriteria (gebaseerd op verbetering sinds baseline in onderzoek 1301.4) in week 48 van onderzoek 1301.4;

* De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.4 in SF-36 in week 24 van onderzoek 1301.4;

* De verandering vanaf baseline in onderzoek 1301.4 in SF-36 in week 48 van

onderzoek 1301.4.

Andere eindpunten/parameters die van belang zijn:

- * Immunogeniciteit (proportie patiënten met ADA*s) in week 24 en 48;
- * Farmacodynamische analyse van CD19+ B-cellen, CD3+, CD4+, en CD8+ T-cellen, totaal RF, RF immunoglobuline (Ig) isotypen, Igs (totaal Ig, IgG, IgA en IgM).
- * Een PPK-analyse met verspreide bloedafname gedurende de gehele behandelingsperiode en bij follow-up zal worden uitgevoerd ter beoordeling van de PK van BI 695500 in de onderliggende populatie.

Tot de andere veiligheidseindpunten behoren:

- * Ongewenste infusiereacties
- * Aantal infecties/ernstige infecties (ernst van infectie gedefinieerd als noodzaak van IV antibiotica voor behandeling en/of die voldoen aan de criteria van ernst die aanleiding geven tot kwalificatie als SAE)

Aanvullende veiligheidscriteria omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies (bloeddruk, polsfrequentie, ademhalingsnelheid, lichaamstemperatuur), 12-lead elektrocardiogram, laboratoriumtests, gelijktijdige medicatie en verdraagbaarheid.

De relevante bevindingen in deze veiligheidsbeoordelingen zullen worden gemeld als bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte, gekenmerkt door synoviale ontsteking in de gewrichten en daardoor progressieve gewrichtsvernietiging.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte kunnen systemische manifestaties optreden waaronder longziekte, reumatoïde nodules en effecten op het cardiovasculaire systeem. Indien onbehandeld, kan RA leiden tot ernstige functionele invaliditeit en daardoor een aanzienlijke vermindering van de kwaliteit van leven voor de patiënt. De prevalentie van RA varieert met factoren zoals geslacht, etnische afkomst en rookstatus en is ongeveer 0,5-1%.

B-lymfocyten (B-cellen) spelen naar men denkt een cruciale rol in de pathogenese van RA. B-cellen zijn uiterst efficiënte antigeenpresenterende cellen en dragen daarom bij aan de auto-immuunrespons door middel van downstream activatie van T-cellen via costimulatoire moleculen. B-cellen reageren op en produceren chemokinen en cytokinen die de infiltratie van lymfocyten in de gewrichten, de vorming van ectopische lymfoïde structuren (bijv. de vorming van T-cel * B-celfollikels met reacties van het reactiecentrum van de lymffollikels in het synovium van aangetaste gewrichten), de angiogenese en synoviale hyperplasie vergemakkelijken die kenmerkend zijn voor de pathologie die wordt waargenomen in het reumatoïde gewricht. Ze zijn ook de primaire bron van reumafactoren (RF*s) en anti-cyclisch-gecitrullineerd-peptide (anti-CCP) antilichamen die bijdragen aan de vorming van immuuncomplexen en activatie in ontstoken gewrichten aanvullen. Daarom kan B-cel-gerichte therapie een belangrijke rol spelen bij RA via een vermindering van de B-cel-telling alsmede een vermindering van de B-cel-gemedieerde downstream effecten op andere celtypen die zijn betrokken bij de ontstekingsrespons.

BI 695500 is een monoklonaal antilichaam dat wordt ontwikkeld als voorgestelde biosimilar voor rituximab (MabThera® in de Europese Unie [EU]; Rituxan® in de Verenigde Staten [VS]). BI 695500 is een genetisch gemanipuleerd chimerisch muis/humaan monoklonaal antilichaam (mAb) dat een geglycosyleerd immunoglobuline (Ig) voorstelt met humaan IgG1-constante gebieden en muriene lichte-keten en zware-keten variabele regiosequenties. De actieve stof van BI 695500 is rituximab en net als MabThera® en Rituxan® blijkt BI 695500 te leiden tot de eliminatie van B-cellen door middel van diverse verschillende mechanismen, waaronder antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC), complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en apoptose. Rituximab veroorzaakt snelle perifere B-celdepletie in vivo.

BI 695500 als een voorgesteld biosimilarproduct kan worden gezien als verschaffer van vergelijkbare PK, werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid bij patiënten met RA en kan een mogelijkheid bieden om de gezondheidszorg te verbeteren.

Geconcludeerd kan worden dat deze gegevens de voortgezette beoordeling ondersteunen van de PK, werkzaamheid en veiligheid van BI 695500 bij patiënten met RA gedurende 48 extra weken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Beoordelen van de veiligheid van BI 695500 op de lange termijn bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis (RA) die met succes de behandeling hebben voltooid in onderzoek 1301.1.

Secundaire doelstelling:

* Beoordelen van de werkzaamheid van BI 695500 op de lange termijn bij patiënten met matig tot ernstig actieve RA. Deze analyses zullen worden weergegeven door de groepen waarin de patiënten worden gerandomiseerd in onderzoek 1301.1 alsmede in totaal.

Andere doelstellingen:

* Bepalen van de populatiefarmacokinetische eigenschappen (PK), de farmacodynamische eigenschappen (PD) en de immunogeniciteit van BI 695500 bij patiënten met matig tot ernstig actieve RA.

* Beoordelen van de veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid van BI 695500 bij patiënten met matig tot ernstig actieve RA die in eerste instantie waren gerandomiseerd om Rituxan®/MabThera® te krijgen in het klinisch onderzoek 1301.1 vergeleken met patiënten die doorgingen met het krijgen van BI 695500. Hiervoor zal de baseline zoals gemeten in onderzoek 1301.4 worden bekeken.

Onderzoeksopzet

Om de voortdurende veiligheid en werkzaamheid van herhaalde kuren met BI 695500 te beoordelen, krijgen de patiënten uit het eerste gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek 1301.1 die in aanmerking komen voor verdere behandelingskuren twee 1000 mg geneesmiddeleninfusies met BI 695500: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Hiertoe behoren patiënten die in eerste instantie waren gerandomiseerd om Rituxan®/MabThera® te krijgen in onderzoek 1301.1, die zullen worden overgezet op behandeling met BI 695500 in onderzoek 1301.4.

De patiënten komen na 24 weken in aanmerking voor het krijgen van een volgende behandelingskuur als de onderzoeker van mening is dat de patiënt profijt heeft gehad van een of meer eerdere behandelingskuren.

De tweede behandelingskuur zal bestaan uit één infusie BI 695500 in week 24 en één infusie BI 695500 in week 26.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten uit het eerste gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek 1301.1 die in

aanmerking komen voor verdere behandelingskuren, krijgen twee 1000 mg geneesmiddelinfusies van BI 695500: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Hiertoe behoren patiënten die in eerste instantie waren gerandomiseerd om Rituxan®/MabThera® te krijgen in onderzoek 1301.1, die zullen worden overgezet op behandeling met BI 695500 in onderzoek 1301.4. De patiënten komen na 24 weken in aanmerking voor het krijgen van een volgende behandelingskuur als de onderzoeker van mening is dat de patiënt profijt heeft gehad van een of meer eerdere behandelingskuren. De tweede behandelingskuur zal bestaan uit één infusie BI 695500 in week 24 en één infusie BI 695500 in week 26.

Inschatting van belasting en risico

Rituximab veroorzaakt snelle perifere B-celdepletie in vivo. Daarom wordt het aantal CD19+ B-cellen veelvuldig gecontroleerd gedurende het gehele onderzoek voor elk van de onderzoeksgeneesmiddelen.

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij meer dan 10% van de patiënten, zijn onder andere infusiegerelateerde reacties, infecties van de bovenste luchtwegen en urineweginfecties. In het algemeen kwamen infusiegerelateerde bijwerkingen in klinische onderzoeken met MabThera en Rituxan voor bij maximaal ongeveer een derde van de patiënten bij de eerste infusie en nam dit af bij volgende infusies. Ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen kwamen soms voor (<1% van de patiënten) en werden voornamelijk waargenomen tijdens de eerste kuur.

Hoewel het zeldzaam voorkomt, is een kans op lever schade door medicijngebruik onder constant toezicht bij de sponsor en toezichthouders.

Er is aangetoond dat het gebruik van MabThera en Rituxan geassocieerd is met een verhoogd risico op progressieve multifocale leukencefalopathie (PML). Op basis van beperkt onderzoek met MabThera en Rituxan bij RA patiënten blijkt uit de beschikbare data niet dat er een verhoogd risico op de opwikkeling van kwaadaardige gezwellen. Echter, het mogelijke risico op de ontwikkeling van kwaadaardige gezwellen kan niet worden uitgesloten. BI695500, een verondersteld biosimilar product, zal mogelijk dezelfde PK, werkzaamheid, veiligheid en tolerantie hebben bij patiënten met RA en kan een mogelijkheid bieden om de gezondheidszorg te verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein D-55216
DE

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein D-55216
DE

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. Men moet schriftelijke geïnformeerde toestemming geven en bereid zijn deze CTP te volgen.;2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten met matig tot ernstig actieve RA die eerder hebben deelgenomen aan het dubbelblinde gerandomiseerde klinisch onderzoek 1301.1.;3. Huidige behandeling voor RA op poliklinische basis: ;a) Patiënten moeten doorgaan met het krijgen en verdragen van orale of parenterale methotrexaat (MTX)-therapie in een dosis van 15-25 mg per week (de dosis mag op zijn laagst 10 mg per week zijn als de patiënt een hogere dosis niet kan verdragen). De dosis moet stabiel zijn geweest gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan dag 1. ;b) Patiënten moeten bereid zijn oraal foliumzuur (minimaal 5 mg/week of volgens de lokale praktijk) of folinezuur (minimaal 1 mg per week of volgens de lokale praktijk) of het equivalent daarvan te krijgen gedurende het gehele onderzoek (verplichte comedicaatie voor MTX-behandeling).;c) Als men de huidige behandeling met orale

corticosteroïden (anders dan intra-articulair of parenteraal) krijgt, mag de dosis niet hoger zijn dan 10 mg prednisolon of equivalent per dag. Gedurende de 4 weken voorafgaand aan de baseline (dag 1) moet de dosis stabiel blijven.;d) Intra-articulaire en parenterale corticosteroïden zijn gedurende het gehele onderzoek niet toegestaan, met uitzondering van IV toediening van 100 mg methylprednisolon 30 tot 60 minuten voorafgaand aan elke infusie, omdat die onderdeel is van de onderzoeksprocedures.;e) Eventuele gelijktijdig gebruikte niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID*s) moeten stabiel zijn gedurende het gehele onderzoek.;f) Patiënten mogen orale hydroxychloroquine gebruiken mits de dosis niet groter is dan 400 mg/dag, of chloroquine mits de dosis niet groter is dan 250 mg/dag. Deze doses moeten stabiel zijn geweest gedurende minimaal 12 weken voorafgaand aan dag 1. De behandeling met hydroxychloroquine of chloroquine moet tot het eind van het onderzoek worden voortgezet met een stabiele dosis met dezelfde formulering.;4. Deelnemers in de vruchtbare leeftijd (mannen en vrouwen) moeten gedurende het onderzoek een medisch aanvaardbare methode van anticonceptie gebruiken, d.w.z. een combinatie van 2 vormen van effectieve anticonceptie (gedefinieerd als hormonale anticonceptie, spiraaltje, condoom met zaaddodend middel etc.). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ook instemmen met het gebruik van een aanvaardbare methode van anticonceptie (zie hierboven) gedurende 12 maanden na voltooiing of na stoppen met de onderzoeksmedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Patiënten die momenteel behandeling krijgen met corticosteroïden mogen geen dosis prednison of equivalent krijgen die hoger is dan 10 mg/dag.;2. Ernstige onderliggende medische aandoeningen die, volgens de mening van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt om aan het onderzoek deel te nemen (waaronder onder meer actuele ernstige infectie, ernstige immunosuppressie, ernstig hartfalen, hypertensie die niet onder controle is, diabetes mellitus die niet onder controle is, maagzweren, actieve auto-immuunziekte) kunnen belemmeren.;3. Zwangerschap of borstvoeding. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd een positieve serumzwangerschapstest bij het screeningbezoek.;4. Patiënten met een ernstige hartziekte, waaronder onder meer congestief hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA)-classificatie; niet onder controle zijnde angina of aritmie; niet onder controle zijnde of ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte; of niet onder controle zijnde hypertensie. ;5. Behandeling met IV of intramusculaire corticosteroïden. De enige uitzondering is de toediening van 100 mg IV methylprednisolon 30 tot 60 minuten voorafgaand aan elke infusie als onderdeel van de onderzoeksprocedures.;6. Een aandoening of behandeling (inclusief biologische therapieën) die, naar de mening van de onderzoeker, voor de patiënt een onaanvaardbaar risico kan veroorzaken gedurende het onderzoek.;7. Aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) > 2,5 maal de bovengrens van normaal (ULN).;8. Hemoglobine <8,0 g/dl.;9. Spiegel van IgG <5,0 g/l.;10. Absolute neutrofielentelling <1500/*l.;11. Bloedplaatjestelling <75.000/*l.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-08-2014
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BI695500 10mg/ml
Generieke naam:	BI695500

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
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	EUCTR2013-002622-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01955733
CCMO	NL47012.048.14