

FASE 3B/4 GERANDOMISEERD VEILIGHEIDSEINDPUNTEN ONDERZOEK NAAR 2 DOSES TOFACITINIB IN VERGELIJKING MET EEN TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) BLOKKER BIJ PATIENTEN MET REUMATOIDE ARTRITIS

Gepubliceerd: 25-02-2014 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling van dit eindpuntonderzoek is om de veiligheid van tofacitinib te evalueren in twee doses versus een TNF-remmer; de co-primaire eindpunten zijn beoordeelde ernstige ongewenste cardiovasculaire gebeurtenissen (major adverse...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41518

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

9002/0194; A3921133

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Synovia- en bursa-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Reumatoïde artritis; reuma

Betreft onderzoek met

1 - FASE 3B/4 GERANDOMISEERD VEILIGHEIDSEINDPUNTEN ONDERZOEK NAAR 2 DOSES TOFACITIN ...
3-05-2025

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3B/4, Gerandomiseerd Veiligheids studie, Reumatoïde artritis, Tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten

Bij dit onderzoek zijn er onafhankelijke commissies die de belangwekkende voorvallen (events of interest; Eol) beoordelen, waaronder de co-primaire eindpunten. Het stuurcomité heeft de verantwoordelijkheid om voorvallen die voldoen aan de vooraf bepaalde criteria voor co-primaire eindpunten continu te analyseren en de sponsor te informeren over de gegeven aanbevelingen (bijv., om het onderzoek voort te zetten of te beëindigen). Alle andere beoordeelde voorvallen (bijv., opportunistische infecties, hepatische voorvallen, niet-primair cardiovasculair of maligne voorval) zullen op de gebruikelijke wijze worden gerapporteerd (zie rubriek 8 Rapportage van ongewenste voorvallen)

De onderzoeker op de locatie waar het voorval zich voordoet wordt geïnformeerd over maligne aandoeningen of cardiovasculaire voorvallen die worden gerapporteerd als Eol en die volgens de beoordelingscommissie NIET voldoen aan de eindpuntcriteria; de onderzoeker op het onderzoekscentrum moet het Eol

opnieuw evalueren en het voorval rapporteren aan Pfizer. Ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s) moeten worden gerapporteerd in overeenstemming met het tijdsbestek beschreven in de rubriek Vereisten voor de rapportage van ernstige ongewenste voorvallen van dit protocol (zie 8.12.1 en 8.12.4). De datum waarop de onderzoeker heeft vernomen over het SAE in dit geval is de datum waarop het onderzoekscentrum waar het voorval zich heeft voorgedaan het bericht ontvangt dat een Eol niet voldoet aan de eindpuntcriteria. Door SAE*s op deze manier te verwerken kan Pfizer voldoen aan zijn verplichtingen inzake rapportage aan de regelgevende autoriteiten na ontvangst van dergelijke SAE*s. Eol*s die nog niet zijn beoordeeld op de afsluitdatum voor het jaarlijkse veiligheidsrapport worden niet opgenomen in het jaarlijkse rapport in de tabellen inzake de veiligheid.

Veiligheidseindpunten

De veiligheidseindpunten worden verzameld en geanalyseerd voor alle proefpersonen in het onderzoek, tot het einde van het onderzoek.

Co-primaire veiligheidseindpunten

De volgende co-primaire veiligheidseindpunten worden geanalyseerd om vergelijkende cijfers te krijgen voor tofacitinib vs. de gecombineerde

TNF-remmers:

- * Maligne aandoeningen, met uitzondering van non-melanoma huidkanker (beoordeeld)

- * Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) (beoordeeld).

De definities van MACE gebruikt in dit onderzoek komen overeen met de definities beschreven in de Standardized Definitions for Cardiovascular and Stroke End Point Events in Clinical Trials met uitzondering van cardiovasculaire sterfte door longembolie. De volgende voorvallen zijn opgenomen, zoals gedefinieerd:

- * Overlijden door cardiovasculaire oorzaken
- * Overlijden door acuut myocardinfarct (MI)
- * Plotselinge hartdood
- * Overlijden door hartfalen
- * Overlijden door beroerte
- * Overlijden door cardiovasculaire procedures
- * Overlijden door cardiovasculaire bloedingen
- * Overlijden door andere cardiovasculaire oorzaken: perifeer arterieel vaatlijden
- * Niet-fataal myocardinfarct (MI)
- * Niet-fatale beroerte van een willekeurige classificatie, waaronder omkeerbaar focaal neurologisch defect met bewijs op beeldvorming van een nieuw hersenletsel dat strookt met ischemie of bloedingen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire veiligheidseindpunten

De secundaire veiligheidseindpunten omvatten een evaluatie van de volgende voorvallen:

- * Voorvallen van opportunistische infectie waaronder tuberculose (beoordeeld)
- * Hepatische voorvallen (beoordeeld)

- * Andere cardiovasculaire voorvallen dan MACE (beoordeeld)
- * Alle ongewenste voorvallen (AE*s), waaronder ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s)
- Klinisch significante afwijkende laboratoriumparameters
- * Mortaliteit door alle oorzaken (beoordeeld)
- * Redenen voor permanente of tijdelijke stopzetting van de onderzoeksmedicatie

Eindpunten voor de werkzaamheid

Eindpunten voor de werkzaamheid omvatten:

- * Verandering in de DAS28-4 (CRP) ten opzichte van de baseline bij alle geplande bezoeken na de baseline.
- * Simplified Disease Activity Index (SDAI) en Clinical Disease Activity Index (CDAI).
- * Mate van remissie bij elk gepland bezoek na de baseline, waaronder:
 - * ACR-EULAR Booleaanse remissie (gedefinieerd als voldoen aan al de volgende criteria: aantal gevoelige gewrichten * 1, aantal gezwollen gewrichten * 1, C-reactief proteïne * 1 mg/dl, algemene beoordeling door proefpersoon * 1 op een schaal van 0-10)
 - * SDAI * 3.3
 - * CDAI * 2.8
- * Mate van lage ziekteactiviteit (low disease activity; LDA) bij elk gepland bezoek na de baseline waaronder:
 - * SDAI * 11
 - * CDAI * 10

* DAS28-4 (CRP) * 3.2

* Responswaarde voor ACR20, ACR50 en ACR70 bij elk gepland bezoek na de baseline

* Verandering in de HAQ-DI ten opzichte van de baseline bij elk gepland bezoek

na de baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de Janus-kinasefamilie (JAK) met een hoge mate van selectiviteit ten opzichte van andere kinasen in het menselijk genoom.¹ Tofacitinib remt JAK1, JAK2, JAK3 en in mindere mate Tyk2, wanneer het in kinase assays wordt getest. In de cel, waar JAK-kinasen in paren signalen doorgeven, remt tofacitinib preferentieel het doorgeven van signalen door heterodimeren die JAK1 of JAK3 (JAK1/3) bevatten met een functionele selectiviteit boven die van het doorgeven van signalen door JAK2 homodimeren.² De remming van JAK1 en JAK3 door tofacitinib blokkeert het doorgeven van signalen via de normale receptoren met gammaketens voor een aantal cytokines, waaronder IL-2, -4, -7, -9, -15 en -21. Deze cytokines zijn een integraal onderdeel van de activatie, proliferatie, en functie van lymfocyten, en remming van het doorgeven van hun signalen kan dus leiden tot modulatie van meerdere aspecten van de immuunrespons. Bovendien leidt het remmen van JAK1 tot een attenuatie van het doorgeven van signalen door andere pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-6 en IFN*. Bij hogere blootstellingen kan remming van erytropoëetine, prolactine en andere hormonen voorkomen via remming van het doorgeven van signalen door de JAK2 homodimeer. Tofacitinib is werkzaam in knaagdieren met artritis, zoals beoordeeld door klinische en histologische metingen van de ziekteprogressie in muizen met collageen-geïnduceerde artritis (CIA) en ratten met adjuvant-geïnduceerde artritis (AIA). Tofacitinib is ook werkzaam in modellen met een vertraagd type overgevoeligheid⁵ en knaagdier- en primaattransplantaat-modellen.^{5, 6} Tofacitinib is dus veelbelovend in verschillende modellen met auto-immuniteit en ontregeling van het immuunsysteem. De brede immunosuppressieve en immunomodulatoire mechanismen van JAK3-remming blokkeren naar verwachting de signaaloverdracht door cytokinen, die een belangrijke rol speelt in de pathogenese van psoriasis, en de natuurlijke en adaptieve immuunrespons die een rol speelt in colitis ulcerosa afzwakt.

De anti-inflammatoire eigenschappen van JAK remmen naar verwachting het effect van de infiltrerende lymfocyten in het oculaire oppervlak en de traanklier.

RA is een chronische en invaliderende auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt

6 - FASE 3B/4 GERANDOMISEERD VEILIGHEIDSEINDPUNTEN ONDERZOEK NAAR 2 DOSES TOFACITIN ...

3-05-2025

door ontsteking en verwoesting van de gewrichten, en aanzienlijke invaliditeit. De ziekte heeft een belangrijke impact op de gezondheidstoestand en kwaliteit van leven; dit leidt tot een aanzienlijk economische belasting voor de patiënten en de maatschappij.⁸ In kinase-assays remt tofacitinib JAK1, JAK2 en JAK3, en in mindere mate tyrosinekinase 2; in de cel remt tofacitinib preferentieel de signaaloverdracht door heterodimere receptoren die in verband staan met JAK3 en/of JAK1 met een functionele selectiviteit ten opzichte van JAK2-gepaarde receptoren. Remming van JAK1 en JAK3 door tofacitinib blokkeert de signaaloverdracht via de normale receptoren met gammaketens voor verscheidene cytokinen, waaronder IL- (interleukine) 2, 4, 7, 9, 15 en 21,^{7,9} die een rol spelen bij de werking van lymfocyten. Remming van de signaaloverdracht van deze cytokinen kan dus leiden tot modulering van meerdere aspecten van de immuunrespons.

In fase 2b-onderzoeken ter bepaling van het doseringsbereik, waarin een doseringsbereik van 1-15 mg tweemaal per dag (2x/d) werd geëvalueerd, was tofacitinib duurzaam werkzaam met een beheersbare veiligheid gedurende 24 weken bij patiënten met actieve RA bij gebruik in monotherapie¹⁰ of in combinatie met een achtergrondbehandeling met methotrexaat (MTX).¹¹ Tofacitinib 5 en 10 mg 2x/d werden geselecteerd als optimale doses voor evaluatie in fase 3, waarin een breed scala van therapeutische scenario's werd onderzocht met tofacitinib als monotherapie¹² of in combinatie met MTX^{13,14} en andere, niet-biologische DMARD's (disease modifying antirheumatic drugs) dan MTX.¹⁵

Er werden fase 3-onderzoeken opgestart met twee doses van tofacitinib, 5 mg 2x/d en 10 mg 2x/d, toegediend als monotherapie of gelijktijdig met een achtergrondbehandeling van niet-biologische DMARD's. Uit deze onderzoeken bleek een duurzame werkzaamheid en beheersbare veiligheid gedurende 2 jaar bij patiënten met actieve RA. Sinds de fase 2-onderzoeken lopen er uitbreidingsonderzoeken op lange termijn, waaraan proefpersonen deelnemen die aan een fase 2- of fase 3-onderzoek hadden meegedaan; in deze open-label onderzoeken blijkt een blijvende werkzaamheid en een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als werd gezien in de gecontroleerde klinische studies. Het merendeel van de langetermijngegevens verzameld in deze studies was afkomstig van proefpersonen die 5 mg tofacitinib 2x/d kregen.

Dit PASS-onderzoek (Post-Authorization Safety Study) werd ontwikkeld in reactie op de eisen van de Amerikaanse Food and Drug Administration om het veiligheidsprofiel van tofacitinib 5 mg 2x/d en 10 mg 2x/d nader te bepalen, vooral met betrekking tot ernstige ongewenste cardiovasculaire gebeurtenissen (major adverse cardiovascular events; MACE) en maligne aandoeningen, en om veiligheidsanalyses te krijgen waarin het middel in een open-label wijze wordt vergeleken met een TNF-remmer.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit eindpuntonderzoek is om de veiligheid van

tofacitinib te evalueren in twee doses versus een TNF-remmer; de co-primaire eindpunten zijn beoordeelde ernstige ongewenste cardiovasculaire gebeurtenissen (major adverse cardiovascular events; MACE) en beoordeelde maligne aandoeningen, met uitzondering van non-melanoma huidkanker tijdens deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3b/4 gerandomiseerd, open-label onderzoek van veiligheidseindpunten met parallelle groepen. Alle proefpersonen worden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar een van de drie behandelgroepen met ongeveer 1.300 proefpersonen in elke behandelgroep:

1. Tofacitinib 5 mg 2x/d (oraal)
2. Tofacitinib 10 mg 2x/d (oraal)
3. TNF-remmer: In de VS, Puerto Rico en Canada krijgen de proefpersonen gerandomiseerd naar een TNF-remmer adalimumab 40 mg om de andere week via een subcutane injectie (s.c.); in alle andere landen krijgen de proefpersonen gerandomiseerd naar een TNF-remmer etanercept 50 mg eenmaal per week via een s.c. injectie.

Tijdens het onderzoek hebben de proefpersonen mogelijk alternatieve therapieën nodig, naast of in plaats van het onderzoeksmiddel waaraan ze waren toegewezen bij de randomisatie. Alle proefpersonen zullen deelnemen aan het onderzoek tot het wordt beëindigd, ongeacht hun behandelingsschema. (Zie rubriek 5.6.1 en 6.5 van het protocol)

Het onderzoek wordt als beëindigd verklaard als aan de volgende 3 voorwaarden is voldaan:

1. Ten minste 1.500 proefpersonen zijn gedurende ten minste 3 jaar gevolgd.
2. Het streefaantal MACE-voorvallen is waargenomen (zie rubriek 9.2.1 van het protocol)
3. Het streefaantal maligne aandoeningen met uitzondering van non-melanoma huidkanker is waargenomen (zie rubriek 9.2.1 van het protocol)

Naar verwachting zullen er ongeveer 4.000 proefpersonen aan het onderzoek deelnemen. Het onderzoek zal naar verwachting ongeveer 5 jaar duren na randomisatie van de eerste proefpersoon. Het exacte aantal proefpersonen en de duur van het onderzoek worden bepaald door de vooraf opgegeven regels in het charter van het geblindeerde stuurcomité. (Zie rubriek 9.6 van het protocol)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden willekeurig toegewezen om ofwel tweemaal daags 5 mg dan wel tweemaal daags 10 mg tofacitinib te krijgen of wekelijks een injectie met 50 mg etanercept in de verhouding 1:1:1.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van alle niet-klinische en klinische gegevens die tot op heden zijn

gegenereerd, zijn de risico*s die in verband worden gebracht met tofacitinib onder andere infectie, verhoging van de lipidengehaltes, anemie, neutropenie en maligne aandoeningen. De risico*s die zijn geïdentificeerd in de beëindigde onderzoeken van tofacitinib bij RA worden beschreven in de Onderzoekersbrochure van XELJANZ® (tofacitinibcitraat).

De vergelijkende TNF-blokker etanercept wordt in verband gebracht met een risico op infectie, maligne aandoening, demyelinisatieziekte, lymfoom, congestief hartfalen, pancytopenie of aplastische anemie, anafylaxie of ernstige allergische reacties, lupusachtig syndroom of auto-immune hepatitis. De risico's die zijn bepaald voor etanercept bij RA worden beschreven in de USPI van Enbrel® (etanercept), herziene versie van december 2012.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Pfizer, Inc. 445 Eastern Point Road, MS 8260-2515 235
Groton, CT 06340
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Pfizer, Inc. 445 Eastern Point Road, MS 8260-2515 235
Groton, CT 06340
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)

1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier waaruit blijkt dat de proefpersoon (of een wettelijke vertegenwoordiger) is geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek.;2. Moet ten minste 50 jaar of ouder zijn.;3. Heeft matige tot ernstige reumatoïde artritis die onvoldoende onder controle is met methotrexaat alleen, met een score van 6 of hoger overeenkomstig de classificatiecriteria voor reumatoïde artritis 2010 van het American College of Rheumatology/de European League Against Rheumatism ;4. Heeft * 6 gevoelige/pijnlijke gewrichten bij beweging en * 6 gezwollen gewrichten (aantal gewrichten = 28);5. Heeft een C-reactief proteïne gemeten in een high sensitivity assay (hs-CRP) * 0,3 mg/dl, bepaald in het centrale laboratorium;6. Valt onder klasse I, II of III overeenkomstig de herziene criteria voor globale functionele status bij RA van 1991 van het ACR (American College of Rheumatology), waarbij de gebruikelijke zelfzorgactiviteiten onder andere zijn aankleden, eten, baden, zichzelf verzorgen en naar het toilet gaan; niet-beroepsmatige (ontspanning en/of vrije tijd) en beroepsmatige (werk, school, huishouden) activiteiten zijn gewenst door de proefpersoon en leeftijds- en geslachtsspecifiek.

* Klasse I * Volledig in staat gebruikelijke activiteiten van dagelijks leven (zelfzorg, beroepsmatige en niet-beroepsmatige activiteiten) uit te voeren.

* Klasse II * In staat gebruikelijke zelfzorg en beroepsmatige activiteiten uit te voeren, maar beperkt in niet-beroepsmatige activiteiten.

* Klasse III * In staat gebruikelijke zelfzorg uit te voeren, maar beperkt in beroepsmatige en niet-beroepsmatige activiteiten.;7. Heeft continu methotrexaat genomen durende ten minste 4 maanden vóór het screeningbezoek en heeft een stabiele wekelijkse dosis methotrexaat genomen met aanvullend folium- of folinezuur gedurende ten minste 6 weken vóór het baselinebezoek.

* Doses methotrexaat van minder dan 15 mg/week zijn uitsluitend toegestaan als er overgevoeligheid of toxiciteit bij grotere doses is gedocumenteerd.

* Doses van meer dan 25 mg/week zijn onder geen enkele omstandigheden toegestaan.

* De doses foliumzuur dienen ten minste 5 mg per week te zijn; de doses folinezuur dienen ten minste 2,5 mg per week te zijn.;8. Heeft ten minste een van de volgende cardiovasculaire risicofactoren bij de screening:

* Rookt momenteel sigaretten

* Diagnose van hypertensie

* HDL (high density lipoprotein) < 40 mg/dl

* Diabetes mellitus

* Familieanamnese van voortijdige coronaire hartziekte (CHZ); de familieanamnese dient als positief voor voortijdige CHZ te worden beschouwd als er een klinische CHZ of plotseling overlijden kan worden gedocumenteerd bij een mannelijke verwant in de eerste graad onder de 55 jaar of bij een vrouwelijke verwant in de eerste graad onder de 65 jaar

- * Aanwezigheid van extra-articulaire ziekte die in verband wordt gebracht met reumatoïde artritis en kan bestaan uit noduli, het syndroom van Sjögren, anemie door een chronische ziekte en pulmonale verschijnselen
- * Voorgeschiedenis van coronair hartlijden, waaronder een voorgeschiedenis van revascularisatieprocedure, bypass van kransslagaders, myocardinfarct, hartstilstand, onstabiel angina, acuut coronair syndroom;⁹. De proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures.;¹⁰. Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke proefpersonen moeten ermee instemmen om een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode toe te passen tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling. Een proefpersoon is vruchtbaar als hij/zij, naar de mening van de onderzoeker, biologisch in staat is om een kind te verwekken/krijgen en seksueel actief is.;¹¹. Vrouwelijke vruchtbare proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben.;¹². Vrouwelijke proefpersonen die niet vruchtbaar zijn moeten voldoen aan ten minste een van de volgende criteria:
 - * een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale oöforectomie hebben ondergaan;
 - * medisch bevestigde ovariuminsufficiëntie hebben, of;
 - * de postmenopauzale status hebben bereikt, gedefinieerd als: stopzetting van de regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; en een FSH- (follikelstimulerend hormoon) gehalte in het serum hebben binnen het referentiegebied van het laboratorium voor postmenopauzale vrouwen. ;¹³. De proefpersonen moeten negatief testen voor actieve tuberculose of een onvoldoende behandelde tuberculose-infectie (actief of latent), zoals blijkt uit:
 - a. een negatieve QuantiFERON Gold®TM In-Tube-test uitgevoerd bij de screening:
 - * Dit is verplicht, tenzij de proefpersoon doeltreffend is behandeld voor actieve of latente tuberculose of als er eerder een negatief testresultaat was van een QuantiFERON Gold®TM In-Tube-test uitgevoerd en gedocumenteerd binnen 3 maanden vóór de screening.
 - * Een negatieve tuberculinehuidtest is een test met een induratie < 5 mm. De test kan alleen als vervanging dienen van de QuantiFERON Gold ® TM In-Tube-test als het centrale laboratorium de test niet kan uitvoeren of als het testresultaat onbepaald is na ten minste 2 opeenvolgende pogingen.
 - * Het wordt sterk aanbevolen om proefpersonen met een voorgeschiedenis van een BCG- (Bacille Calmette Guérin) vaccinatie te testen met de QuantiFERON Gold®* In-Tube-test.
 - b. Röntgenfoto van de thorax gemaakt bij de screening zonder veranderingen die wijzen op een actieve tuberculose-infectie, tenzij eerder uitgevoerd en gedocumenteerd binnen 3 maanden vóór de screening.
 - c. Geen voorgeschiedenis van een tuberculose-infectie tenzij een van de volgende factoren is gedocumenteerd:
 - * Proefpersoon met vroegere of huidige latente tuberculose heeft geen bewijs van actieve tuberculose en moet een adequate kuur volgen of hebben gevolgd voor latente tuberculose (9 maanden isoniazide in een omgeving waar het percentage primaire tuberculose-infectie die resistent is tegen meerdere geneesmiddelen < 5% is of een andere kuur erkend door de Wereldgezondheidsorganisatie) en een röntgenfoto van de thorax die negatief is voor de actieve ziekte; de röntgenopname van de thorax moet zijn verkregen bij de screening, of indien eerder gemaakt en gedocumenteerd, binnen 3 maanden vóór de screening.
 - * Proefpersoon met een vroegere actieve tuberculose heeft momenteel geen bewijs van

actieve tuberculose en heeft een adequate kuur gevolgd voor actieve tuberculose (een kuur met meerdere geneesmiddelen erkend door de Wereldgezondheidsorganisatie) en een röntgenfoto van de thorax die negatief is voor de actieve ziekte; de röntgenopname van de thorax moet zijn verkregen bij de screening, of indien eerder gemaakt en gedocumenteerd, binnen 3 maanden vóór de screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die personeelslid zijn van het onderzoekscentrum en rechtstreeks betrokken bij de uitvoering van het onderzoek en hun familieleden, personeelsleden die anderszins werken onder toezicht van de onderzoeker, of proefpersonen die werknemer zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken bij de uitvoering van het onderzoek.;
2. Proefpersonen die zijn geclassificeerd als Klasse IV van de Revised Criteria for Global Functional Status in RA van de ACR 1991 (d.w.z. beperkt in hun vermogen om de gebruikelijke zelfzorg, beroepsmatige en niet-beroepsmatige activiteiten uit te voeren).;
3. Zwangere vrouwen; vrouwen die borstvoeding geven; Seksueel actieve mannen en vrouwen die een kind kunnen verwekken/krijgen en die niet bereid of in staat zijn een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode toe te passen, zoals beschreven in dit protocol, tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. ;
4. Proefpersonen met een infectie of een voorgeschiedenis van infecties:
 - a. Een infectie die moet worden behandeld binnen 2 weken vóór het bezoek van de nulmeting.
 - b. Een infectie waarvoor een ziekenhuisopname of een parenterale antibacteriële behandeling nodig is, of zoals anderszins als klinisch significant beschouwd door de onderzoeker, binnen de afgelopen 6 maanden.
 - c. Geïnfecteerde gewrichtsprothese op enig moment, met de prothese nog in situ.
 - d. Een recidiverende (meer dan één episode) herpes zoster of een verspreide (één episode) herpes zoster of een verspreide (één episode) herpes simplex.
 - e. De proefpersonen worden gescreend op HIV (humaan immunodeficiëntie virus). Proefpersonen die positief testen voor HIV worden uitgesloten uit het onderzoek.
 - f. De proefpersonen worden gescreend op een infectie met het hepatitis B-virus. Proefpersonen met een negatief testresultaat voor HBsAg (hepatitis B surface antigen), die positief testen voor HBcAb (hepatitis B core antibody) moeten verder worden getest op HBsAb (hepatitis B surface antibody). Als de test op HBsAg negatief is, wordt de proefpersoon uitgesloten uit het onderzoek.
 - g. De proefpersonen worden gescreend op antilichamen tegen het hepatitis C-virus (HCV Ab). Proefpersonen met een positief testresultaat voor HCV Ab worden reflexgetest op HCV RNA (hepatitis C-virus ribonucleïnezuur). Alleen proefpersonen met een negatief testresultaat voor HCV Ab of HCV RNA mogen worden toegelaten in het onderzoek.
 - h. Proefpersonen worden uitgesloten voor een huidige actieve tuberculose-infectie of een vroegere actieve of latente tuberculose die inadequaat werd behandeld of niet kan worden gedocumenteerd (zie Opnamecriteria 13). ;
5. Proefpersonen die momenteel een maligne aandoening hebben of een voorgeschiedenis van maligniteit, met uitzondering van een adequaat behandeld of geëxciseerd niet-metastatisch basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom

van de huid of een cervixcarcinoom in situ.;6. Proefpersonen met een ongecontroleerd klinisch significant afwijkend laboratoriumresultaat of een van de volgende afwijkende laboratoriumresultaten:

- a. Bewijs van een hematopoëtische aandoening of hemoglobine < 9 g/dl
- b. Aantal witte bloedcellen < $3,0 \times 10^9/l$ (< 3000/mm³)
- c. Absoluut aantal lymfocyten < $0,5 \times 10^9/l$ (< 500/mm³)
- d. Absoluut aantal neutrofielen < $1,0 \times 10^9/l$ (< 1000/mm³)
- e. Aantal bloedplaatjes < $100 \times 10^9/l$ (< 100.000/mm³)
- f. ALAT (alanineaminotransferase) of ASAT (aspartaataminotransferase) >1,5 keer de ULN (bovengrens van de normaalwaarde)
- g. Geschatte GFR (glomerulusfiltratiesnelheid) < 60 ml/min op basis van de formule van Cockcroft-Gault (Appendix 3).;7. Deelname aan andere onderzoeken met een of meer onderzoeksmiddelen (fase 1-4) binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is) na stopzetting van het onderzoeksmiddel vóór het huidige onderzoek begint en/of tijdens deelname aan het onderzoek, tenzij er verdere beperkingen van de klasse van het geneesmiddel zijn opgegeven in rubriek 4.2 Uitsluitingscriteria en rubriek 5.5 Gelijktijdige medicatie(s).

*

8. Proefpersonen die gelijktijdig een geneesmiddel nodig hebben of hebben gekregen dat verboden is conform Appendix 2, waaronder:

- a. Proefpersonen die een levend of levend verzwakt vaccin hebben gekregen binnen 6 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel of op enig moment tijdens de behandeling of binnen 6 weken na stopzetting van het onderzoeksmiddel (zie rubriek 4.4.2).
- b. Proefpersonen die eerder zijn behandeld met tofacitinib.
- c. Proefpersonen die worden behandeld met andere biologische of niet-biologische DMARD*s dan MTX of antimalariamiddelen binnen de opgegeven medicatie-vrije periode bij opname in het onderzoek
- d. Proefpersonen die eerder onvoldoende respons, onverdraagbaarheid, allergie of overgevoeligheid hebben vertoond voor adalimumab (VS, Puerto Rico en Canada) of voor etanercept (alle andere landen) of voor wie adalimumab (VS, Puerto Rico en Canada) of etanercept (alle andere landen) zijn gecontra-indiceerd.
- e. Proefpersonen die worden behandeld met corticosteroïden, met uitzondering van orale corticosteroïden in een lage dosis gelijkwaardig aan *10 mg prednison per dag bij opname in het onderzoek.
- f. Proefpersonen die gelijktijdig moeten worden behandeld met geneesmiddelen die een krachtige remmer van CYP3A4 (cytochroom P450 3A4), of zowel een matige remmer van CYP3A4 als een krachtige remmer van CYP2C19, of een krachtige inductor van CYP zijn.;9. Proefpersonen met hartfalen klasse III of klasse IV overeenkomstig het functionele classificatiesysteem van de NYHA (New York Heart Association).;Zie protocol voor exclusie criteria 10 -16

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-10-2015
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enbrel
Generieke naam:	etanercept
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tofacitinib
Generieke naam:	Tofacitinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2020
Soort:	Amendement

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	EUCTR2013-003177-99-NL
CCMO	NL47253.048.13