

Werkzaamheid, farmacokinetiek en veiligheid van BI 695500 versus rituximab bij patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis: een gerandomiseerd, dubbelblind, meervoudig dosisonderzoek met parallelle groepen en een actief vergelijkingsmiddel.

Gepubliceerd: 13-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: • Het aantonen van de farmacokinetische (PK-) vergelijkbaarheid van BI 695500 t.o.v. MabThera® en Rituxan® en van Rituxan® t.o.v. MabThera® (driewegs PK gelijksoortigheid). • Het vaststellen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41649

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bio-sequetia RA studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BI 695500, fase I/III, reumatoïde artritis (RA)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Farmacokinetiek (PK) alleen deel I): AUC_{0-tz}, AUC_{0-*} pred (bepaald na de tweede studiemedicatie toediening)
- Werkzaamheid co-primaire eindpunten: verandering in DAS28 (ESR) t.o.v. baseline in week 24.

Secundaire uitkomstmaten

- PK (deel I alleen): AUC₀₋₃₃₆ (bepaald na de eerste studiemedicatie toediening) en geobserveerde C_{max} (bepaald na de tweede studiemedicatie toediening)
- het percentage patiënten dat voldoet aan de 20%-responscriteria van de American College of Rheumatology in week 48;
- American College of Rheumatology 50%- en American College of Rheumatology 70%-responders in week 24 en 48;
- Het percentage patienten die voldoen aan de ACR/EULAR definitie van remissie in week 24 en 48.

- de verandering in DAS28 (CRP) t.o.v. baseline in week 24 en 48;
 - de verandering in DAS28 (ESR) t.o.v. baseline in week 48;
 - European League Against Rheumatism-respons in week 24 en 48;
 - individuele parameters van de ACR-verbetercriteria: zwelling van de gewrichten (swollen joint count), gevoeligheid van de gewrichten (tender joint count), de globale beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt en arts, de pijnbeoordeling door de patiënt, HAQ-DI en acute-fasereactant (CRP) in week 24 en 48;
 - de verandering ten opzichte van de baseline in de uitkomsten van de korte vragenlijst over de gezondheid met 36 onderdelen t.o.v. baseline in week 24 en 48;
 - immunogeniciteit (percentage patiënten met antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA*s)) in week 24 en 48;
- * ACR20 response rate met 24 weken.

Andere PK eindpunten:

- alleen deel I: tijd vanaf toediening tot maximaal gemeten concentratie (t_{max}), oppervlak onder de plasma concentratie versus de tijdscurve vanaf $t=0$ tot oneindig geëxtrapoleerd vanaf de geobserveerde Clast ($AUC_{0-\infty, obs}$), het percentage $AUC_{0-\infty}$ dat is bereikt door extrapolatie ($\%AUC_{tz-\infty, pred \text{ en } obs}$), constante terminale plasmasselheid (k_z), terminale eliminatiehalfwaardetijd van de plasma-analyet ($t_{1/2}$), allemaal bepaald na de tweede toediening van de studiemedicatie, zowel als de totale klaring van de plasma-analyet na intravasculaire toediening (CL), en schijnbaar distributievolume (V_Z) tijdens

de terminale fase van $t_{1/2}$ na een intravasculaire dosis (gebaseerd op de totale exposure/blootstelling), allemaal bepaald na de tweede toediening van de studiemedicatie.

Indien mogelijk zullen verdere PK eindpunten worden verkregen, zoals AUC_{0-t}.

Tijdpunten waarop ADA (anti-drug antilichamen) ontwikkeling een significante impact op de PK heeft zullen worden ge-excludeerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte die wordt gekenmerkt door een synoviale ontsteking in de gewrichten, die daardoor progressieve gewrichtsvernietiging tot gevolg heeft. Afhankelijk van de ernst van de ziekte kunnen zich systemische manifestaties voordoen waaronder longziekte, reumaknobbels en effecten op het hart- en vaatstelsel. Als RA niet wordt behandeld kan het leiden tot ernstige functionele beperkingen en daardoor tot een aanzienlijke vermindering van de kwaliteit van leven voor de patiënt. De prevalentie van RA verschilt afhankelijk van factoren zoals geslacht, ras en rookstatus en is ongeveer 0,5-1%.

Het wordt aangenomen dat B-lymfocyten (B-cellen) een cruciale rol spelen in de pathogenese van RA. B-cellen zijn zeer efficiënte antigeenpresenterende cellen en dragen daardoor bij aan de auto-immuunrespons dankzij de neerwaarts gerichte activatie van T-cellen door medestimulerende moleculen. B-cellen reageren op en produceren chemokinen en cytokinen die de lymfocytinfiltratie in de gewrichten, de vorming van ectopische lymfoïde structuren (bijv. de vorming van T-cel/B-cel-follikels met kiemcentrareacties in het synovium van aangedane gewrichten), angiogenese en synoviale hyperplasie bevorderen die de pathologie kenmerken die wordt waargenomen in het reumatoïde gewricht. Ze zijn ook de eerste bron voor reumatoïde factoren (RF*s) en antilichamen tegen cyclisch gecitrullineerde peptiden (anti-CCP) die bijdragen aan de vorming van immuuncomplexen en die activatie in ontstoken gewrichten aanvullen. Hierdoor kan een behandeling die gericht is op B-cellen een belangrijke rol spelen bij RA door een verlaging van het aantal B-cellen en een verlaging van de neerwaarts gerichte effecten van B-cellen op andere celtypen die betrokken zijn bij de ontstekingsreactie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het aantonen van de farmacokinetische (PK-) vergelijkbaarheid van BI 695500 t.o.v. MabThera® en Rituxan® en van Rituxan® t.o.v. MabThera® (driewegs PK gelijksoortigheid).
- Het vaststellen van de statistische gelijkwaardigheid van de werkzaamheid van BI 695500 en Rituxan®/MabThera® bij patiënten met matig tot ernstig actieve RA, gebaseerd op de verandering van de DAS28-score gemeten op 24 weken vergeleken met baseline en de ACR20 response rate op 24 weken.

Secundaire doelstellingen:

- De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn het vergelijken van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van BI 695500 en Rituxan®/MabThera® bij patiënten met matig tot ernstig actieve RA.

Onderzoeksopzet

150 patiënten met matig tot ernstig actieve RA die onvoldoende hebben gereageerd op een conventionele behandeling met disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD-behandeling met minimaal één tumornecrosefactorremmer (TNF-remmer)) of die niet kunnen verdragen, worden gerandomiseerd opgenomen in deel I van het onderzoek. Patiënten krijgen in een verhouding van 1:1:1 een behandeling toegewezen met BI695500 (n=50), Rituxan (n=50) of MabThera (n=50). Iedere patiënt krijgt twee intraveneuze (iv) infusen geneesmiddel van 1000 mg: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Patiënten die gerandomiseerd worden opgenomen in deel I moeten maximaal 19 bezoeken afleggen tijdens het onderzoek (48 weken).

Als de farmacokinetische gegevens een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid ondersteunen bij de behandelgroepen en er door de IDMC geen veiligheidskwesties worden vastgesteld, worden nog eens 150 patiënten gerandomiseerd opgenomen in deel II.

In deel II krijgen patiënten (met matig tot ernstig actieve RA die onvoldoende reageerden op een conventionele DMARD-behandeling met minimaal één TNF-remmer) in een verhouding van 1:1 een behandeling toegewezen met BI 695500 (n=75) of MabThera (n=75). Iedere patiënt krijgt twee infusen geneesmiddel van 1000 mg: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Patiënten die gerandomiseerd worden opgenomen in deel II moeten maximaal 15 bezoeken afleggen tijdens het onderzoek (48 weken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel I (fase-1-onderzoek) bevat drie groepen: 1) 50 patiënten die BI 695500 krijgen. Iedere patiënt krijgt twee intraveneuze (iv) infusen geneesmiddel van 1000 mg: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Patiënten die gerandomiseerd worden opgenomen in deel I, BI695500-groep, moeten maximaal 19 bezoeken afleggen tijdens het onderzoek (48 weken).

2) 50 patiënten die Rituxan krijgen. Iedere patiënt krijgt twee intraveneuze (iv) infusen geneesmiddel van 1000 mg: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Patiënten die gerandomiseerd worden opgenomen in deel I, Rituxan-groep, moeten maximaal 19 bezoeken afleggen tijdens het onderzoek (48 weken). 3) 50 patiënten die MabThera krijgen. Iedere patiënt krijgt twee intraveneuze (iv) infusen geneesmiddel van 1000 mg: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Patiënten die gerandomiseerd worden opgenomen in deel I, MabThera-groep, moeten maximaal 19 bezoeken afleggen tijdens het onderzoek (48 weken). Deel II (fase-3-onderzoek) bevat 2 groepen: 1) 75 patiënten die BI 695500 krijgen. Iedere patiënt krijgt twee intraveneuze (iv) infusen geneesmiddel van 1000 mg: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Patiënten die gerandomiseerd worden opgenomen in deel II, BI695500-groep, moeten maximaal 15 bezoeken afleggen tijdens het onderzoek (48 weken). 2) 75 patiënten die MabThera krijgen: Iedere patiënt krijgt twee intraveneuze (iv) infusen geneesmiddel van 1000 mg: de eerste op dag 1 en de tweede op dag 15. Patiënten die gerandomiseerd worden opgenomen in deel II, MabThera-groep, moeten maximaal 15 bezoeken afleggen tijdens het onderzoek (48 weken). Patiënten in deel I en deel II kunnen een tweede behandelkuur krijgen na 24 weken als zij ten minste een verbetering hebben laten zien in DAS28-CRP van ≥ 1.2 t.o.v. baseline op 16 weken na de eerste behandeling. Deze behandeling bestaat uit een infuus onderzoeksgeneesmiddel in week 24 en een infuus onderzoeksgeneesmiddel 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 55216
DE

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 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)

Volwassen patiënten, tussen 18 en 80 jaar oud, met matig tot ernstig actieve RA gedurende ten minste 6 maanden, zoals aangetoond door ten minste zes gezwollen gewrichten (66-joint count) en ten minste acht gevoelige gewrichten (68-joint count) bij screening en baseline (dag 1) en een bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE) van > 28 mm/uur OF een C-reactieve

proteïneniveau (CRP-niveau) > 1,0 mg/dl (normaal: 0,4 mg/dl) bij screening. Patiënten moeten onvoldoende hebben gereageerd op een conventionele behandeling met *disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD*s)*, waaronder minimaal één tumornecrosefactorremmer (TNF-remmer) of die niet kunnen verdragen. Patiënten moeten op dit moment een orale of parenterale behandeling krijgen en verdragen in een dosis van 15-25 mg per week (dosis mag minimaal 10 mg per week zijn als de patiënt een hogere dosis niet kan verdragen) gedurende ten minste 12 weken direct voorafgaand aan dag 1. De dosis zou gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan dag 1 stabiel moeten zijn. (voor een volledig overzicht van de inclusiecriteria, zie pagina 35-36 van het protocol)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een actieve infectie, ernstige immunosuppressie of ernstig hartfalen worden uitgesloten van deelname. (voor een volledig overzicht van alle exclusiecriteria, zie pagina 36-38 van het protocol).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-08-2013
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BI 695500 10 mg/mL
Generieke naam:	BI 695500
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	rituximab 10 mg/mL
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rituxan
Generieke naam:	rituximab 10 mg/mL

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2015
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	EUCTR2011-002894-48-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01682512
CCMO	NL38383.048.11