

Fase 2, multicenter, open-label vervolgonderzoek (OLV-onderzoek) bij patiënten met reumatoïde artritis die een voorafgaand fase 2, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCO) hebben voltooid met ABT-494

Gepubliceerd: 22-05-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ABT-494 op lange termijn bij RA-patiënten die het fase 2 RCO-onderzoek M13-550 of M13-537 met ABT-494 hebben voltooid.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41802

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M13-538, ABT-494

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

reumatische aandoeningen, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABT-494, Fase 2, M13-538, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

ACR20/50/70-responspercentages in week 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 en 96

worden geëvalueerd op basis van een verbetering met 20/50/70% voor TJC, SJC, en

≥ 3 van de 5 maatstaven voor beoordeling van pijn door de patiënt (VAS),

algemene beoordeling van ziekteactiviteit door de patiënt, algemene beoordeling

van ziekteactiviteit door de arts, *Health Assessment Questionnaire Disability

Index* (HAQ DI) en hsCRP.

Verandering ten opzichte van de aanvangswaarden voor afzonderlijke

ACR-componenten in week 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 en 96 worden ook

geëvalueerd: TJC, SJC, beoordeling van pijn door de patiënt (VAS), algemene

beoordeling van ziekteactiviteit door de patiënt, algemene beoordeling van

ziektheactiviteit door de arts, *Health Assessment Questionnaire Disability

Index* (HAQ-DI) en hsCRP. De aanvangsgegevens van elke patiënt zijn de gegevens

die worden verzameld tijdens het bezoek net voordat de behandeling met actief

ABT-494 wordt gestart (dit bezoek kan tijdens het RCO-onderzoek of het

OLV-onderzoek plaatsvinden).

Het aantal patiënten die een lage ziekteactiviteit (*Low Disease Activity* -

LDA) of klinische remissie (KR) bereiken, en het aantal patiënten die KR bereiken, worden geëvalueerd in week 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 en 96. De criteria worden gebaseerd op DAS28 [CRP] of CDAI, namelijk:

DAS28 [CRP] CDAI

LDA $2,6 \leq \text{tot} < 3,2$ $2,8 < \text{tot} \leq 10$

KR $< 2,6 \leq 2,8$

Verandering ten opzichte van de aanvangswaarden voor de ziekteactiviteitscore DAS28 [CRP], CDAI en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, met inbegrip van FACIT-Fatigue Scale, RA-WIS en EQ-5D worden geanalyseerd in week 6, 12, 24, 36, 48, 72 en 96.

Farmacokinetiek:

Individuele plasmaconcentraties van ABT-494 worden in tabelvorm gegeven en samengevat.

Farmacodynamiek/werkzaamheid:

Veranderingen ten opzichte van de aanvangswaarden voor in vivo farmacodynamische biomarkers en ziekteresponsbiomarkers van RA worden geanalyseerd in week 6, 12, 24, 36, 48, 72 en 96.

Veiligheid:

Veiligheidsevaluaties bestaan uit een controle van ongewenste voorvallen,

lichamelijke onderzoeken, metingen van vitale functies en klinische laboratoriumtests (hematologie, chemie en urineonderzoek). Richtlijnen voor het behandelen van toxiciteit worden in het protocol beschreven.

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte met een onbekende oorzaak. Indien onbehandeld, veroorzaakt RA schade aan kraakbeen, bot en aangrenzende weefsels die uiteindelijk leidt tot ernstige invaliditeit, verminderde functie en een duidelijke afname van de kwaliteit van leven van de patiënten .

Vroege behandeling met antireumatische geneesmiddelen (DMARDs) is de standaard behandeling, hoewel een aanzienlijk deel van de patiënten ofwel geen remissie van de ziekte bereiken of ongevoelig worden voor beschikbare therapieën als de ziekte vordert .

Nieuwe therapieën zijn daarom nodig als aanvulling op de beschikbare interventies om de on vervulde behoefte in de behandeling van patiënten met RA te vervullen.

Bewijsmateriaal suggereert dat ABT-494 een veelbelovende benadering is voor de behandeling van patiënten met deze chronische aandoening .

Deze open-label extensie studie is bedoeld om op lange termijn de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid gegevens te verzamelen. Het verzamelen van gegevens over de veiligheid op lange termijn is het belangrijk om het risico te beoordelen om te profiteren profiel van ABT-494. Dit is de eerste studie met ABT-494 waarbij de behandeling langer dan 24 weken duurt.

Doel van het onderzoek

De evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ABT-494 op lange termijn bij RA-patiënten die het fase 2 RCO-onderzoek M13-550 of M13-537 met ABT-494 hebben voltooid.

Onderzoeksopzet

Dit is een vervolgonderzoek gedurende 96 weken waarmee de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ABT-494 op lange termijn worden beoordeeld

bij RA-patiënten die het RCO onderzoek M13-550 of M13-537 met ABT-494 hebben voltooid.

Alle patiënten die in aanmerking komen, krijgen onmiddellijk na het laatste bezoek van onderzoek M13 550 of M13-537 zes (6) mg ABT-494 tweemaal daags toegewezen. Patiënten die 6 mg tweemaal daags niet kunnen verdragen, beëindigen hun deelname aan het onderzoek.

Als een patiënt niet ten minste 20% verbetering bereikt ten opzichte van de aanvangswaarden voor aantal gevoelige gewrichten (TJC - *Tender Joint Count*) en aantal gezwollen gewrichten (SJC - *Swollen Joint Count*) in het RCO onderzoek, moet de dosis ABT-494 worden verhoogd tot 12 mg tweemaal daags, zolang de onderzoeker zich geen zorgen maakt om de veiligheid.

Na 6 weken behandeling met 12 mg ABT-494 tweemaal daags wordt de verbetering van TJC en SJC opnieuw beoordeeld tijdens het volgende geplande bezoek (week 12). Als de patiënt met 12 mg tweemaal daags geen verbetering van ten minste 20% bereikt voor TJC en SJC ten opzichte van de aanvangswaarden tijdens het RCO-onderzoek, wordt de deelname van de patiënt beëindigd.

In week 12 wordt dezelfde procedure gevolgd.

Als een patiënt die nog steeds 6 mg tweemaal daags inneemt, niet ten minste 20% verbetering bereikt voor TJC en SJC ten opzichte van de aanvangswaarden tijdens het RCO-onderzoek, moet de dosis ABT-494 worden verhoogd tot 12 mg tweemaal daags. De verbetering van TJC en SJC wordt na 6 weken behandeling met 12 mg tweemaal daags opnieuw beoordeeld in week 18 (een optioneel onderzoeksbezoek). Patiënten die in week 18 met 12 mg tweemaal daags niet ten minste 20% verbetering bereiken voor TJC en SJC ten opzichte van de aanvangswaarden tijdens het RCO-onderzoek, beëindigen hun deelname.

Als een patiënt na week 12 tijdens 2 opeenvolgende geplande onderzoeksbezoeken niet ten minste 20% verbetering vertoont voor TJC en SJC ten opzichte van de aanvangswaarden tijdens het RCO-onderzoek, wordt de deelname van de patiënt beëindigd.

Vanaf week 6 en tijdens alle daaropvolgende geplande bezoeken kan de dosis ABT-494 worden verhoogd van 6 mg tweemaal daags tot 12 mg tweemaal daags als een patiënt niet de status van lage ziekteactiviteit (LDA - *Low Disease Activity*) ($\text{CDAI} > 10$) bereikt en er volgens de onderzoeker geen problemen zijn met de veiligheid.

De dosis ABT-494 kan, volgens het oordeelkundig vermogen van de onderzoeker, bij elk bezoek opnieuw worden verlaagd tot 6 mg tweemaal daags ten gevolge van een ongewenst voorval of als een van de in het protocol vermelde behandelingsdrempels voor toxiciteit is bereikt. De dosis opnieuw verhogen tot 12 mg tweemaal daags is niet toegestaan.

Onderzoeksbezoeken vinden plaats bij BL, in week 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 en 96.

Optioneel onderzoeksbezoek in week 18.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct: ABT-494: capsules van 3 mg en 12 mg Dosering: 6 mg tweemaal daags (dosis die aanvankelijk aan alle patiënten wordt toegewezen). Doses van 12 mg ABT-494 tweemaal daags zijn toegestaan tijdens de behandelingsperiode in het OLV-onderzoek (zie boven 'Study Design'). Wijze van toediening: Oraal

Inschatting van belasting en risico

De start van Fase 2 studies met ABT-494 was mogelijk op basis van aanvaardbare veiligheid en verdraagbaarheid profiel van ABT-494 in enkele oplopende dosis en meervoudige oplopende doses studies bij gezonde vrijwilligers. De huidige open-label extensie studie zal er voor zorgen dat er gegevens verzameld worden over de veiligheid op lange termijn om het risico beter te kunnen beoordelen om te profiteren van ABT-494.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse 50
Ludwigshafen 67061
DE

Wetenschappelijk

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse 50
Ludwigshafen 67061
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)

Belangrijkste opnamecriteria:

1. Patiënten die onderzoek M13-550 of M13-537 met ABT-494 hebben voltooid en geen stopzettingcriteria hebben ontwikkeld, zoals gedefinieerd in hoofdstuk 5.4.1 van dat onderzoek.
2. Als de patiënt tekenen vertoont van een nieuwe latente tb-infectie, moet de patiënt ten minste 2 weken lang (of volgens de lokale richtlijnen, waarbij de langste periode doorslaggevend is) een lopende profylaxe voor tb starten en voltooien voordat de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel wordt voortgezet.
3. Indien de patiënt een vrouw is, moet zij aan een van de volgende criteria voldoen:
 - Postmenopauzaal (wordt gedefinieerd als afwezigheid van menstruatie gedurende ten minste 1 jaar).
 - Chirurgisch gesteriliseerd (bilaterale oöforectomie of hysterectomie).
 - Vanaf de screening tot ten minste 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel ten minste TWEE van de volgende voorbehoedsmiddelen gebruiken:
 - afbinden van de eileiders
 - vasectomie van de partner (ten minste 6 maanden eerder) (de mannelijke partner die een vasectomie heeft ondergaan, moet voor die vrouwelijke patiënt de enige partner zijn)
 - spiraaltje
 - een mannencondoom met zaaddodende gel of crème
 - pessarium, anticonceptief sponsje of portiokapje met zaaddodende gel of crème
 - hormonale anticonceptiva (prikpil, oraal, pleister of implantaat) moeten ten minste 2 maanden vóór toediening van een dosis onderzoeksgeneesmiddel zijn gebruikt
4. Een mannelijke patiënt moet ermee akkoord gaan de in het protocol beschreven maatregelen te nemen om een zwangerschap te voorkomen, waaronder het niet doneren van sperma, tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
5. De patiënt moet uit vrije wil een geïnformeerde toestemming, die werd goedgekeurd door een onafhankelijke ethische commissie (IEC)/institutionele beoordelingscommissie (IRB), ondertekenen en dateren voordat er screenings- of onderzoeksspecifieke procedures worden gestart.
6. De patiënt is in goede gezondheid, volgens het oordeelkundig vermogen van de onderzoeker dat gebaseerd is op de resultaten van medische voorgeschiedenis alsook het lichamelijk onderzoek en laboratoriumprofiel die hebben plaatsgevonden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft.
2. Nog steeds infecties in week 0 die NIET met succes zijn behandeld. Patiënten die nog steeds infecties hebben terwijl ze worden behandeld, kunnen in het onderzoek worden opgenomen, MAAR mogen GEEN dosis toegediend krijgen totdat de infectie met succes is behandeld.
3. Verwachte noodzaak of toediening van een levend vaccin tijdens de deelname aan het onderzoek, tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
4. Laboratoriumwaarden van het bezoek net vóór het baselinebezoek die aan de volgende criteria voldoen:
 - aspartaat-transaminase (AST) of alanine-transaminase (ALT) in serum $> 3,0 \times \text{ULN}$,
 - geschatte glomerulaire filtratiesnelheid berekend aan de hand van de vereenvoudigde MDRD formule met 4 variabelen (*simplified 4-variable Modification of Diet in Renal Disease*) $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$,
 - totaal aantal witte bloedcellen (WBC) $< 2.000/\mu\text{l}$,
 - absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1.000/\mu\text{l}$,
 - trombocytentelling $< 50.000/\mu\text{l}$,
 - absolute lymfocytentelling $< 500/\mu\text{l}$,
 - hemoglobine $< 8 \text{ g/dl}$.
5. Deelname aan een ander interventioneel, klinisch onderzoek terwijl de patiënt aan dit onderzoek deelneemt.
6. De onderzoeker is van mening, om welke reden dan ook, dat de patiënt geen geschikte kandidaat is voor behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 12
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ABT-494
Generieke naam: ABT-494

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-003530-33-NL

NCT02049138

NL49230.018.14