

Een 16 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra met actieve behandelgroep en controlegroep met placebo, gevolgd door een langdurige evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ixekizumab (LY2439821) bij niet eerder met bDMARD behandelde patiënten met radiografisch aangetoonde axiale spondyloartritis

Gepubliceerd: 11-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

PrimairDe primaire doelstelling is om beide behandelprogramma's van ixekizumab te vergelijken (80 mg om de 2 weken [Q2W] of 80 mg om de 4 weken [Q4W]) versus placebo bij patiënten met een actieve radiografische axiale spondylartritis (rad-axSpA)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43492

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I1F-MC-RHBV

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

radiografische axiale spondylartritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adalimumab, bDMARD-naïeve patiënten, Ixekizumab (LY2439821), radiografische axiale spondylartritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten dat een ASAS40-respons (Assessment of Spondyloarthritis

International Society 40) bereikt

Secundaire uitkomstmaten

* Percentage patiënten dat een ASAS20-respons bereikt

* Verandering ten opzichte van de baseline in de ASDAS (Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Score)

* Percentage patiënten dat een BASDAI50-respons (Bath Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Index 50) bereikt

* Verandering ten opzichte van de baseline in BASFI (Bath Ankylosing

Spondylitis Functional Index)

* Percentage patiënten dat een ASDAS inactieve ziekte bereikt

* Verandering ten opzichte van de baseline in de ASSpiMRI Berlijn-score van de

wervelkolom (Ankylosing Spondylitis Spinal Magnetic Resonance Imaging score)

* Verandering ten opzichte van de baseline in de score voor het lichamelijk

onderdeel (physical component score; PCS) van de SF-36 (Short Form 36)

* Verandering ten opzichte van de baseline in de ASAS-HI (ASAS Health Index)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Axiale spondylartritis (axSpA) is een chronische ontstekingsziekte die hoofdzakelijk het axiale skelet (sacro-iliacale gewrichten (sacroiliac joints, SIJ) en wervelkolom) treft (Poddubnyy 2013). AxSpA wordt nu erkend als een afzonderlijke ziekte-eenheid, met een subgroep die wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van radiografisch gedefinieerde structurele aantasting van de SIJ (rad-axSpA) en een subgroep zonder duidelijke radiografisch gedefinieerde structurele schade (nonrad-axSpA). Als axSpA wordt vergeleken met reumatoïde artritis (RA), valt op te merken dat RA kan worden verdeeld in erosieve en niet-erosieve, of seropositieve en seronegatieve subgroepen, maar toch algemeen aanvaard wordt als één enkele ziekte. AxSpA heeft eveneens subgroepen en kan dus ook worden beschouwd als één enkele ziekte (Deodhar et al. 2014).

Radiografische axSpA (rad-axSpA), vroeger spondylitis ankylopoetica (SA) genoemd, is een ziekte waarbij er bewijs is van ziektekenmerken op radiografische beeldvorming. Het is een chronische ontstekingsziekte die wordt gekenmerkt door chronische ontsteking van de axiale gewrichten en de SIJ en variabele aantasting van de perifere gewrichten (Braun and Sieper, 2007). Naarmate de ziekte voortschrijdt, kan er nieuw bot ontstaan in de vorm van syndesmofyten en ankylose, hoofdzakelijk in het axiale skelet. Patiënten met rad-axSpA kunnen ook extra-articulaire verschijnselen hebben van de ziekte zoals enthesitis, uveïtis anterior, psoriasis en inflammatoire darmziekte, evenals comorbiditeit zoals aortitis of hartgeleidingsstoornissen. Vergeleken met de algemene bevolking is de arbeidsongeschiktheid, werkloosheid en mortaliteit hoger bij patiënten met rad-axSpA (Boonen and van der Linden 2006).

AxSpA komt voor bij 1,4% van de volwassen populatie wereldwijd (Braun and Sieper 2007; Reveille et al. 2012; Strand et al. 2013). De exacte etiologie is onbekend, maar er is geopperd dat genetische factoren en verscheidene loci waarschijnlijk een rol spelen bij de gevoeligheid voor de ziekte (Reveille 2011). Er is een sterk verband met het 'major histocompatibility'-complex, humaan leukocyten-antigeen- (HLA) B27. Ongeveer 90% tot 95% van de patiënten met rad-axSpA is positief voor HLA-B27 en het risico op ontwikkeling van deze

ziekte is ongeveer 5% bij mensen die HLA-B27-positief zijn en aanzienlijk hoger bij HLA-B27-positieve familieleden van patiënten (Braun and Sieper 2007). De bekende genetische gevoeligheid wordt verder grotendeels veroorzaakt door genen die betrokken zijn bij de productie van cytokinen, specifiek genen in de T-helper- (Th) 17-route (Maksymowych 2010; Reveille 2011).

De huidige zorgstandaard voor rad-axSpA omvat regelmatige lichaamsbeweging, fysiotherapie, niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) en tumornecrosefactor (TNF) alfa-remmers (Braun et al. 2011; Ward et al. 2015). Injecties met corticosteroïden kunnen ook nuttig zijn. NSAID's zijn de eerstelijns geneesmiddelen therapie voor axSpA, maar niet alle patiënten hebben een goede respons of kunnen ze goed verdragen (Braun and Sieper 2009). In tegenstelling tot patiënten met RA reageren patiënten met axSpA niet goed op conventionele cDMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs), zoals methotrexaat (MTX) of systemische corticosteroïden (Braun and Sieper 2009; Haibel and Specker 2009).

Tumornecrosefactor-remmers zijn werkzaam en worden vaak voorgeschreven als de behandeling met NSAID's heeft gefaald of niet wordt verdragen (Zochling et al. 2006). TNF-remmers zijn werkzaam bij axSpA, maar toch blijft er een onvervulde behoefte aangezien niet alle patiënten goed reageren of de behandeling met een TNF-remmer goed verdragen (van der Heijde et al. 2006; Heiberg et al. 2008; Inman et al. 2008; Grintborg et al. 2010). TNF-remmers hebben een aanzienlijke invloed op de tekenen en symptomen, de functie en de kwaliteit van leven, maar hebben geen substantieel effect kunnen aantonen op de structurele progressie in prospectieve klinische onderzoeken. Het gebruik van deze biologische therapieën voor verscheidene ziekten gaat ook gepaard met veiligheidsproblemen, zoals opportunistische infecties, demyelinisatiestoornissen, bloeddyscrasieën, reactivatie van tuberculose (tbc) en exacerbatie van congestief hartfalen (Moreland 2005; Smith et al. 2009). Er blijft daarom een belangrijke onvervulde behoefte aan behandelingen die veiliger en werkzamer zijn voor patiënten met axSpA (Dougados and Baeten 2011). Ixekizumab kan een alternatieve behandelingsstrategie vormen voor TNF-remmertherapie bij patiënten met axSpA. Ixekizumab (LY2439821) is een gehumaniseerde immunoglobuline G subklasse 4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (mAb) dat het cytokine interleukine-17A (IL-17A, ook bekend als IL-17) neutraliseert. De behandeling met ixekizumab wordt toegediend via subcutane (s.c.) injecties. Er is overtuigende wetenschappelijke informatie waaruit valt af te leiden dat de IL-23/IL-17-route een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van axSpA (Baeten et al. 2010, 2014a; Maksymowych 2010; Baraliakos et al. 2011; Reveille 2011; Yermenko et al. 2014). Het is bewezen dat het aantal IL-17 producerende Th17-lymfocyten en het serumgehalte van IL-17 verhoogd is bij rad-axSpA; dat strookt met een directe rol van Th17-lymfocyten bij deze ziekte (Wending et al. 2007; Jandus et al. 2008; Mei et al. 2011). IL-17-secreterende cellen zijn ook in situ gedetecteerd in het beenmerg van facetgewrichten verkregen van patiënten met rad-axSpA (Appel et al. 2008).

Er is geopperd dat selectieve targeting van IL-17A met ixekizumab therapeutisch

nut zou bieden zonder het verdedigingssysteem van de gastheer te sterk te beïnvloeden. Als zodanig kan ixekizumab een therapeutische optie zijn voor patiënten die kandidaat zijn voor een initiële systemische behandeling en voor patiënten die niet langer reageren op, niet hebben gereageerd op of intolerant zijn voor de geneesmiddelen die nu in de handel zijn. Het heeft wellicht ook een gunstiger veiligheidsprofiel dan de momenteel verhandelde therapieën.

Doel van het onderzoek

Primair

De primaire doelstelling is om beide behandel-schema's van ixekizumab te vergelijken (80 mg om de 2 weken [Q2W] of 80 mg om de 4 weken [Q4W]) versus placebo bij patiënten met een actieve radiografische axiale spondylartritis (rad-axSpA) in week 16.

Secundair

De belangrijkste secundaire doelstelling is:

Beide behandel-schema's van ixekizumab (80 mg Q2W of 80 mg Q4W) te vergelijken met placebo in week 16

Onderzoeksopzet

Onderzoek I1F-MC-RHBV is een gerandomiseerd, dubbelblind, geneesmiddel- en placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen poliklinische patiënten in meerdere centra, om de werkzaamheid en veiligheid van ixekizumab-behandel-schema's (80 mg Q2W en 80 mg Q4W s.c.) te onderzoeken, in vergelijking met placebo s.c. bij patiënten met een actieve rad-axSpA die naïef zijn voor biologische DMARD's, tijdens een dubbelblinde behandelperiode van 16 weken. Startdoses van 80 mg en 160 mg (in week 0) worden geëvalueerd voor elk ixekizumab-behandel-schema. Adalimumab (in het goedgekeurde toedieningsschema van 40 mg s.c. Q2W) is geselecteerd als de werkzame controle voor vergelijking met placebo.

In onderzoek RHBV wordt ook de werkzaamheid en veiligheid van ixekizumab op lange termijn geëvalueerd tijdens de verlengde behandelperiode (periode 3), voor een totale behandelingsduur van 1 jaar (52 weken). Patiënten die onderzoek RHBV afmaken komen mogelijk in aanmerking voor opname in een langetermijnonderzoek (onderzoek I1F-MC-RHBY [RHBY]) voor nog eens 2 jaar. Patiënten die niet deelnemen aan onderzoek RHBV maken de follow-upperiode (periode 4) na de behandeling in onderzoek RHBV af.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 4 behandelgroepen in onderzoek RHBV tijdens de toedieningsperiode van de geblindeerde behandeling van 16 weken; ixekizumab 80 mg Q4W, ixekizumab 80 mg Q2W, placebo en adalimumab 40 mg Q2W in een verhouding 1:1:1:1. De randomisatie wordt

gestratificeerd per land en de status voor high sensitivity C-reactive protein (CRP) bij de baseline (normaal of verhoogd, verhoogd gedefinieerd als > 5,00 mg/l). Alle patiënten die worden gerandomiseerd naar een behandelgroep met ixekizumab krijgen een startdosis ixekizumab van 80 mg of 160 mg (verhouding 1:1) in week 0 daarna gevolgd door ixekizumab 80 mg Q4W of Q2W; alle patiënten die worden gerandomiseerd naar adalimumab krijgen adalimumab 40 mg Q2W van week 0 tot week 14. Alle toedieningen zijn s.c. In week 16 worden de placebopatiënten opnieuw gerandomiseerd in een verhouding 1:1 naar ixekizumab 80 mg Q2W of Q4W met een startdosis van 160 mg. In week 16 worden de adalimumab-patiënten opnieuw gerandomiseerd naar ixekizumab 80 mg Q4W of Q2W (met een startdosis van 160 mg). Alle patiënten blijven ixekizumab krijgen gedurende de verlengde behandelperiode (week 16 tot 52) (om veiligheidsredenen is er een uitwasperiode van 6 weken voordat de adalimumab-patiënten ixekizumab krijgen). Zo nodig kunnen de onderzoekers de comedatie aanpassen tijdens de uitwasperiode om de symptomen onder controle te houden. Het onderzoek duurt maximaal 1 jaar voor de toediening van ixekizumab, en maximaal 1 jaar en ongeveer 4 maanden voor de deelname aan het onderzoek in de 4 periodes ([1] screeningperiode: tot 42 dagen; [2] toedieningsperiode geblindeerde behandeling: 16 weken; [3] verlengde behandelperiode: 36 weken; [4] follow-upperiode na de behandeling: ten minste 12 weken na de datum van het bezoek Voortijdige beëindiging van de patiënt [early termination visit; ETV] of laatste vast geplande bezoek). Patiënten die onderzoek RHBV afmaken krijgen mogelijk de gelegenheid om door te gaan met een langetermijnonderzoek in plaats van te beginnen met de follow-upperiode na de behandeling

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel gaat gepaard met verscheidene risico's. De meest voorkomende bijwerkingen die gepaard gaan met ixekizumab zijn: loopneus en keelpijn; verkoudheid; infectie van de bovenste luchtwegen; reactie op de injectieplaats; hoofdpijn; verergering van reumatoïde artritis; urineweginfectie; sinusirritatie; pijn op de injectieplaats; roodheid op de injectieplaats; diarree; rugpijn; bronchitis; hoge bloeddruk; duizeligheid; gewrichtspijn; hoesten; misselijkheid; vertigo. De patiënt ondergaat een aantal onderzoeksprocedures, zoals het invullen van vragenlijsten, bloedafname, subcutane injecties, röntgenfoto's en genetische tests. Deze procedures kunnen ook gepaard gaan met bepaalde risico's. Er kunnen ook andere, onbekende risico's gelden voor de procedures.

Er is overtuigende wetenschappelijke informatie waaruit valt af te leiden dat de IL-23-/IL-17-route een belangrijke rol speelt bij de pathogenese van axSpA (Baeten et al. 2010, 2014a; Maksymowych 2010; Baraliakos et al. 2011; Reveille 2011; Yermenko et al. 2014). Het is bewezen dat het aantal IL-17 producerende Th17-lymfocyten en het serumgehalte van IL-17 verhoogd is bij rad-axSpA; dat strookt met een directe rol van Th17-lymfocyten bij deze ziekte (Wending et al. 2007; Jandus et al. 2008; Mei et al. 2011). IL-17-secreterende cellen zijn ook in situ gedetecteerd in het beenmerg van facetgewrichten verkregen van patiënten met rad-axSpA (Appel et al. 2008).

*

Er is geopperd dat selectieve targeting van IL-17A met ixekizumab therapeutisch nut zou bieden zonder het verdedigingssysteem van de gastheer te sterk te beïnvloeden. Als zodanig kan ixekizumab een therapeutische optie zijn voor patiënten die kandidaat zijn voor een initiële systemische behandeling en voor patiënten die niet langer reageren op, niet hebben gereageerd op of intolerant zijn voor de geneesmiddelen die nu in de handel zijn. Het heeft wellicht ook een gunstiger veiligheidsprofiel dan de momenteel verhandelde therapieën.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Papendorpseweg 83
Utrecht 3528 BJ
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Papendorpseweg 83
Utrecht 3528 BJ
NL

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)

Een bevestigde diagnose van rad-axSpA met sacro-iliitis, radiografisch gedefinieerd overeenkomstig de mNY-criteria

Patiënten hebben een voorgeschiedenis van rugpijn * 3 maanden met leeftijd bij ontstaan < 45 jaar

Moeten een inadequate respons hebben gehad, zoals bepaald door de onderzoeker, op 2 of meer NSAID's in het therapeutische dosisbereik bij een totale duur van ten minste 4 weken OF een voorgeschiedenis van intolerantie voor NSAID's hebben.

Patiënten moeten een voorgeschiedenis hebben van eerdere therapie voor axSpa van ten minste 12 weken vóór de screening. Voorbeelden van een eerdere therapie zijn onder andere fysiotherapie en behandeling met NSAID's.

Bij gebruik van NSAID's of COX-2-remmers (cyclo-oxygenase-2-remmers), moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste 2 weken vóór randomisatie bij de baseline.

Een ambulante mannelijke of vrouwelijke patiënt * 18 jaar oud ten tijde van screening.

Moet schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Totale ankylose van de wervelkolom hebben

Een eerdere behandeling met een biologisch, tumor necrosis, of ander immunomodulerend middel hebben gevolgd of momenteel volgen

Vaccinatie met een levend vaccin hebben gehad binnen 12 weken of een vaccinatie hebben gehad met Bacillus Calmette-Guérin (BCG) binnen 12 maanden.

Bewijs hebben van een actieve of latente tbc

Een bekende immunodeficiëntie hebben of immunologisch verzwakt zijn

een actieve maligne ziekte of voorgeschiedenis daarvan hebben

Een zware operatie hebben ondergaan binnen 8 weken vóór randomisatie bij de baseline, of een zware operatie moeten ondergaan

Een vrouw zijn die moedermelk afscheidt of borstvoeding geeft.

Vrouwen die zwanger zijn.

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:	05-07-2016
Aantal proefpersonen:	19
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:	Ixekizumab
Generieke naam:	Ixekizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-003932-11-NL
CCMO	NL55638.048.16