

Een Fase-3, Gerandomiseerde, Dubbel-blinde Studie die ABT-494 Eenmaal Daagse Monotherapie Vergelijkt met Methotrexaat (MTX) Monotherapie in MTX-Naïeve Patiënten met Matige tot Ernstig Actieve Reumatoïde Artritis

Gepubliceerd: 10-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Periode 1: Het eerste doel van het onderzoek, van periode 1, is om de veiligheid en werkzaamheid van ABT-494 15 mg monotherapie en ABT-494 30 mg monotherapie te vergelijken met Methotrexaat (MTX) monotherapie voor de behandeling van tekenen en...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43652

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M13-545 (MTX-naïef)

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

'Reumatoïde Artritis' en 'Reuma'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: JAK-remmers, Monotherapie, MTX, Reumatoïde Artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt in periode 1 is het deel van de patiënten dat klinische remissie bereikt in week 24.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

1. verandering vanaf baseline in DAS28 (CRP);
2. verandering vanaf baseline in HAQ-DI;
3. ACR20 respons rate;
4. ACR50 respons rate;
5. verandering vanaf baseline in mTSS;
6. ACR70 respons rate;
7. deel van de patiënten die LDA bereikt op basis van $\text{DAS28 (CRP)} \times 2.6$;
8. verandering vanaf baseling in SF-36 PCS;
9. deel van de patiënten zonder radiologische progressie (gedefinieerd als verandering vanaf baseline in $\text{mTSS} \times 0$) in weken 24 en 28.

Overige eindpunten tijdens alle bezoeken zijn:

- verandering vanaf baseline in individuele componenten van ACR respons;
- ACR 20/50/70 respons rates;
- verandering vanaf baseline in DAS 28 (CRP) en DAS28 (ESR);
- deel van de patiënten dat LDA of klinische remissie bereikt op basis DAS28 (CRP), DAS28 (ESR), SDAI en CDAI criteria;
- verandering vanaf baseline in ochtend stijfheid (ernst en duur).

Overige eindpunten (in week 12, 24 en 48) zijn:

- verandering vanaf baseline in EQ-5D-5L;
- verandering vanaf baseline in FACIT-F;
- verandering vanaf baseline in WPAI;
- verandering vanaf baseline in SF-36.

Deze eindpunten worden ook gebruikt om de werkzaamheid van de behandeling in periode 2 (vanaf week 48) te meten in week 60, 72, 84, 96, en elke 12 weken daaropvolgend tot het einde van het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde Artritis (RA) is een chronische, systemische auto-immuun ziekte die wordt gekenmerkt door ontsteking van de articulaire synoviale membraan. Patiënten met RA hebben een aanhoudende symmetrische polyarthrititis van synoviale gewrichten. Vroegtijdige behandeling met reumaremmers (DMARDs) is de standaardbehandeling. Echter, een significant aantal patiënten bereikt geen ziekte remissie of zij verliezen respons voor de beschikbare therapieën terwijl de ziekte vordert. Nieuwe therapieën zijn daarom nodig ter aanvulling van de beschikbare interventies en tegemoet te komen aan de bestaande behoefte

in de behandeling van patiënten met RA. Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat de remming van Janus Activated Kinase (JAK) signaalroutes mogelijk een veelbelovende benadering is voor de behandeling van patiënten met deze chronische aandoening. ABT-494, het onderzoeksmiddel, is een small molecule remmer van JAK-1.

Doel van het onderzoek

Periode 1:

Het eerste doel van het onderzoek, van periode 1, is om de veiligheid en werkzaamheid van ABT-494 15 mg monotherapie en ABT-494 30 mg monotherapie te vergelijken met Methotrexaat (MTX) monotherapie voor de behandeling van tekenen en symptomen van reumatoïde artritis (RA) in MTX-naïeve patiënten. Het tweede doel is om de werkzaamheid van ABT-494 15 mg monotherapie en ABT-494 30 mg monotherapie te vergelijken met MTX monotherapie voor het structurele behoud in MTX-naïeve patiënten met actieve RA.

Periode :

Het doel van het onderzoek, van periode 2, is om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ABT-494 op lange termijn te bestuderen in patiënten die periode 1 van het onderzoek hebben afgerond.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multi-center onderzoek dat bestaat uit twee perioden.

Periode 1 is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, met een actieve comparator-gecontroleerde behandelperiode van 48 weken. Periode 2 is een lange termijn extensie periode voor patiënten die periode 1 hebben afgerond. Zodra de laatste patient het laatste bezoek in periode 1 heeft afgerond, wordt het onderzoek gedeblindeerd.

Patiënten worden in een 1:1:1 ratio gerandomiseerd in een van de drie behandelsgroepen:

- Groep 1: ABT-494 15 mg QD
- Groep 2: ABT-494 30 mg QD;
- Groep 3: MTX eenmaal per week

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in ongeveer 300 onderzoekscentra en ongeveer 975 patiënten zullen worden ingesloten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de ABT-494 15 mg behandelgroep starten met hun dosis 15 mg/dag vanaf Baseline en dienen hun medicatie eenmaal per dag oraal in te nemen. Patiënten in de ABT-494 30 mg behandelgroep starten met hun dosis 30 mg/dag vanaf Baseline en dienen hun medicatie eenmaal per dag oraal in te nemen. Patiënten in de MTX behandelgroep

starten met hun dosis 10 mg/week vanaf Baseline en dienen hun medicatie eenmaal per week oraal in te nemen. Om het onderzoek blind te houden, ontvangen alle patiënten placebo voor ABT-494 en MTX. Daarnaast dienen alle patiënten foliumzuur (of een equivalent) als voedingssupplement te nemen. 1) Patiënten die zijn gerandomiseerd in de MTX behandelgroep: - en in week 26 klinische remissie bereiken door CDAI (clinical disease activity index < 2.8), worden geblindeerd met dezelfde dosis MTX verder behandeld. - en geen klinische remissie hebben bereikt door CDAI maar wel een $> 20\%$ verbetering laten zien in het aantal TJC en SJC vergeleken met baseline, worden geblindeerd met dezelfde dosis MTX verder behandeld en daarnaast dient de onderzoeker achtergrond medicatie voor RA aan te passen of te initiëren. - en geen klinische remissie hebben bereikt door CDAI en geen $> 20\%$ verbetering laten zien in het aantal TJC en SJC vergeleken met baseline, worden opnieuw gerandomiseerd in een 1:1 ratio om geblindeerd ABT-494 15 mg of ABT-404 30 mg te ontvangen. 2) Patiënten die zijn gerandomiseerd in de ABT-494 behandelgroep: - en in week 26 klinische remissie bereiken door CDAI (clinical disease activity index < 2.8), worden geblindeerd met dezelfde dosis ABT-494 verder behandeld in periode 1. - en geen klinische remissie hebben bereikt door CDAI maar wel een $> 20\%$ verbetering laten zien in het aantal TJC en SJC vergeleken met baseline, worden geblindeerd met dezelfde dosis ABT-494 verder behandeld en daarnaast dient de onderzoeker achtergrond medicatie voor RA aan te passen of te initiëren. - en geen klinische remissie hebben bereikt door CDAI en geen $> 20\%$ verbetering laten zien in het aantal TJC en SJC vergeleken met baseline, krijgen geblindeerd MTX als toevoeging op hun behandeling met ABT-494. Patiënten die aan het einde van periode 1 hun bezoek in week 48 hebben afgerond, gaan door naar periode 2 van het onderzoek. In periode 2 worden patiënten geblindeerd met dezelfde behandeling verder behandeld, als dat zij hebben ontvangen aan het einde van periode 1. Wanneer de laatste patient het laatste bezoek van periode 1 (week 48) heeft afgerond, dan wordt het onderzoek gedeblindeerd en ontvangen alle patiënten hun behandeling in een open-label fashion tot het einde van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek worden gevraagd naar al hun bezoeken te komen en hun procedures af te ronden, zoals beschreven in sectie E.4.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- hoge frequentie en/of hogere dosis medicatie inname;
- extra tijd die het u kost;
- (extra) testen;
- afspraken waaraan u zich moet houden;
- mogelijke bijwerkingen (beschreven in sectie E.9)
- mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
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)

1. Volwassen mannen en vrouwen, ten minste 18 jaar oud.;2. Diagnose RA * 3 maanden.;3. Naïef voor MTX of indien al op MTX, dan niet meer dan 3 wekelijkse MTX doses ontvangen met de voorwaarde om een 4-weekse MTX washout te voltooien voor de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.;4. Patiënten met eerdere blootstelling aan csDMARDs anders dan MTX mogen deelnemen als de uitwas periode, zoals hieronder beschreven, is voltooid of dient ten minste 5 maal de terminale eliminatie half-waarde van het middel te zijn:

*** 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel voor minocycline, penicillamine, sulfasalazine, hydroxychloroquine, choloquine, azathioprine, gold formulations, cyclophosphamide, tacrolimus, cyclosporine, mycophenolate;

*** 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel voor leflunomide indien er geen eliminatie procedure is uitgevoerd of wordt vastgehouden aan een eliminatie

procedure (namelijk 11 dagen met colestramine, of 30 dagen uitwas met geactiveerde charcoal of volgens lokale label).;5. Patiënt voldoet aan beide van de volgende ziekte-activiteit criteria:

- a. * 6 gezwollen gewrichten (gebaseerd op 66 gewrichten) en * 6 gevoelige gewrichten (gebaseerd op 68 gewrichten) bij Screening en Baseline Visite; en
- b. hsCRP * 5 mg/L (central lab, ULN 2,87 mg/L) bij Screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Intolerant voor MTX.;2. Eerdere blootstelling aan een JAK remmer (inclusief maar niet beperkt tot tofacitinib, baricitinib, en filgotinib).;3. Eerdere blootstelling aan bDMARDs.;4. Geschiedenis van inflammatoire gewrichtsaandoening anders dan RA. Geschiedenis van Sjogren's syndroom (secundair) is toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ABT-494

Generieke naam:	ABT-494
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Methotrexaat
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Afgewezen	
Datum:	13-07-2016
Soort:	Eerste indiening
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2015-003334-27-NL

NCT02706873

NL54442.091.15