

Een fase 3B, gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van abatacept s.c. in combinatie met methotrexaat in vergelijking met alleen methotrexaat bij het bereiken van klinische remissie bij volwassenen met vroege reumatoïde artritis die naïef zijn met betrekking tot methotrexaat

Gepubliceerd: 10-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling van dit onderzoek is de vergelijking van de klinische werkzaamheid van wekelijkse abatacept in combinatie met methotrexaat versus methotrexaat alleen bij het bereiken van remissie, gedefinieerd als SDAI...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43711

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM101-550

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abatacept, methotrexaat, reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het percentage patiënten dat in week 24 in SDAI-remissie is.

Secundaire uitkomstmaten

De onderstaande secundaire eindpunten worden geëvalueerd in onderstaande volgorde op hiërarchische wijze nadat aan het primaire eindpunt is voldaan om de type I-fout van het onderzoek op 5% te houden.

- (1) Percentage patiënten dat in week 24 DA28-CRP-remissie vertoont
- (2) Percentage patiënten dat in week 52 SDAI-remissie vertoont
- (3) Gemiddelde verandering in TSS in week 52 ten opzichte van uitgangswaarde.
- (4) Percentage patiënten dat in week 52 Boolean-remissie vertoont

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het bereiken van remissie bij patiënten met reumatoïde artritis is een belangrijk doel geworden van de behandeling van reumatoïde artritis. Dit is omdat is aangetoond dat wanneer de ziekte zo vroeg mogelijk na de diagnose verbetert, dit tot minder langdurige en onherstelbare schade aan de gewrichten en lichamelijke invaliditeit kan leiden. De huidige benadering heeft als doel de ziekteactiviteit onder controle te brengen en zo vroeg mogelijk te verminderen. Het is belangrijk geworden om nieuwe en huidige therapieën voor reumatoïde artritis te evalueren om te zien hoe de preventie van de voortschrijding van deze ziekte tot stand kan worden gebracht. Tot voor kort was er geen andere zorgstandaard gedefinieerd voor reumatoïde artritis in een vroeg stadium dan een symptomatische behandeling met NSAID's en corticosteroïden voordat wordt begonnen met conventionele DMARD-therapie.

Men is het erover eens dat er een optimale periode bestaat voor de effectieve behandeling van patiënten die nieuw gediagnosticeerd zijn met reumatoïde artritis; dit werd aangetoond bij patiënten die in een vroeg stadium een DMARD-behandeling kregen en betere uitkomsten hadden met betrekking tot fysiek vermogen en het vermogen om te werken dan patiënten bij wie de behandeling zelfs maar met een paar maanden werd uitgesteld. Op basis van de huidige kennis wordt verwacht dat patiënten met vroege reumatoïde artritis die worden behandeld met abatacept een betere kans hebben om een verbetering van hun ziekte te bereiken.

Het doel van dit onderzoek is vast te stellen of een behandeling met abatacept in combinatie met methotrexaat tot een hoger remissiepercentage leidt dan methotrexaat alleen bij volwassenen die nog niet met methotrexaat zijn behandeld.

De eerste fase van het onderzoek (inductieperiode) is bedoeld om het percentage verbetering van de ziekte aan de hand van enkele strenge criteria te vergelijken.

Er is ook interesse geweest voor vermindering of discontinuering van de behandeling naarmate de patiënt verbetert. Een herbehandeling zou dan alleen naar behoefte worden ingezet. Dit is het doel van de tweede fase van het onderzoek, die de de-escalatieperiode wordt genoemd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de vergelijking van de klinische

werkzaamheid van wekelijkse abatacept in combinatie met methotrexaat versus methotrexaat alleen bij het bereiken van remissie, gedefinieerd als SDAI < 3 in week 24.

Secundaire doelstellingen

- 1) Vergelijking van de werkzaamheid van wekelijkse abatacept + methotrexaat versus methotrexaat alleen bij het bereiken van remissie volgens de DAS28 CRP-remissiecriteria in week 24.
- 2) Vergelijking van de werkzaamheid van wekelijkse abatacept + methotrexaat versus methotrexaat alleen bij het bereiken van remissie volgens de SDAI-remissiecriteria in week 52.
- 3) Vergelijking van de werkzaamheid van wekelijkse abatacept + methotrexaat versus methotrexaat alleen bij het verminderen van de schade aan de gewrichten aan de hand van röntgenopnamen in week 52.
- 4) Vergelijking van de werkzaamheid van wekelijkse abatacept + methotrexaat versus methotrexaat alleen bij het bereiken van remissie volgens de Boolean-remissiecriteria in week 52.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek dat in 2 fasen wordt verdeeld. Ten eerste, een inductieperiode die 56 weken duurt, waarin de behandeling wekelijks zelf wordt toegediend. Patiënten moeten maandelijks het ziekenhuis bezoeken. De tweede fase is de de-escalatieperiode die 48 weken duurt, waarin de behandeling zelf wordt toegediend. Patiënten moeten maandelijks het ziekenhuis bezoeken. Als patiënten geen respons vertonen, mogen ze op bepaalde tijdstippen tijdens het onderzoek overschakelen op de open-labelbehandeling. Een follow-upbezoek is verplicht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksproducten in dit onderzoek zijn 125 mg subcutane abatacept in voorgevulde spuiten van 1 ml en orale tabletten en capsules met 2,5 mg methotrexaat. Afhankelijk van de behandeling waarnaar de patiënt is gerandomiseerd, wordt een placebo gegeven. In de inductieperiode worden alle patiënten willekeurig toegewezen aan een van twee behandelingsgroepen: Groep A: Combinatiebehandeling: Actieve abatacept plus wekelijks methotrexaat Groep B: Monotherapie met methotrexaat (zorgstandaard): Placebo voor abatacept plus wekelijks methotrexaat Patiënten die remissie bereiken, worden opnieuw gerandomiseerd naar een van vier behandelingsgroepen in de de-escalatieperiode. Om het dubbelblinde karakter in stand te houden wordt een dubbel-dummy-schema gebruikt. Patiënten die tijdens de inductieperiode werden toegewezen aan een combinatiebehandeling, hebben evenveel kans om in de de-escalatieperiode een van de volgende behandelingen te krijgen: 1) Voortzetting gedurende 12 maanden van wekelijkse actieve abatacept plus methotrexaat 2) Gedurende 6 maanden vermindering van actieve abatacept tot om de twee weken plus wekelijkse methotrexaat, met vervolgens gedurende 6 maanden een verdere

vermindering tot wekelijkse placebo voor abatacept plus wekelijkse methotrexaat 3)
Voortzetting gedurende 12 maanden van wekelijkse actieve abatacept + overschakeling op een placebo voor methotrexaat Patiënten die tijdens de inductieperiode werden toegewezen aan alleen methotrexaat, blijven gedurende 12 maanden alleen methotrexaat ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: onderzoeksprocedures (lichamelijk onderzoek, bloedafname, invullen van vragenlijsten en dagboek, en regelmatige zwangerschapstests voor vrouwen) en regelmatige maandelijkse bezoeken aan het ziekenhuis. De patiënt moet ook röntgenopnamen laten maken en wekelijks zichzelf subcutaan en oraal behandelen (dit kan ook door een zorgverlener worden gedaan).

Risico*s: Abatacept werd voor het eerst goedgekeurd in 2005.

Post-marketingrapporten hebben het gunstige baten-risicoprofiel van abatacept niet veranderd en het veiligheidsprofiel blijft over het algemeen gelijk aan het profiel dat tijdens de klinische onderzoeken werd bepaald. De behandeling met abatacept van reumatoïde artritis heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel met betrekking tot ernstige infecties, maligniteiten en auto-immuunreacties die meestal een probleem zijn van middelen die op het immuunsysteem inwerken. De belangrijkste geïdentificeerde risico's van een behandeling met abatacept zijn infecties (voornamelijk bacterieel), auto-immune voorvallen (voornamelijk psoriasis) en een licht toegenomen risico op infuusreacties ten opzichte van placebo. De algemene frequentie van infecties was enigszins hoger in de populatie die met abatacept werd behandeld, maar de ernst, behandeling en uitkomst van deze infecties was vergelijkbaar met die van de populatie die met de placebo werd behandeld. Ernstige virale, schimmel- of mycobacteriële infecties kwamen soms voor.

Om het algemene risico voor deelnemende patiënten te beperken heeft dit protocol inclusie- en exclusiecriteria die gepast zijn voor de populatie en de voorgestelde behandelingen, screeningstests om patiënten uit te sluiten (röntgenopname van de borst, tuberculosescreening, medische geschiedenis) en specifieke follow-upveiligheidsevaluaties.

Voordelen: Van abatacept is in werkzaamheidsonderzoeken van Bristol-Myers Squibb naar reumatoïde artritis aangetoond dat het consistente en statistisch robuuste effecten heeft voor alle primaire en secundaire eindpunten. Op basis van de gegevens van drie eerdere onderzoeken kan het gebruik van abatacept (in combinatie met methotrexaat) voor vroege reumatoïde artritis bij een groot percentage patiënten remissie teweegbrengen die maanden na staken van biologische en niet-biologische DMARD's aanhoudt. Het vermogen om remissie gedurende een periode in stand te houden nadat het gebruik van DMARD's is gestaakt, zou het bijkomende voordeel hebben dat de blootstelling aan immunosuppressiva wordt beperkt. Ten slotte kan zeer vroeg gebruik van effectieve therapie de radiografische ziekteprogressie beperken of zelfs stopzetten, hetgeen tot langdurige bescherming van de gewrichten kan leiden.

Groepsverwantschap: de kennis die op basis van dit onderzoek wordt verworven, kan ook andere patiënten in de toekomst helpen.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
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. Patiënten met vroege RA, gedefinieerd als:
 - Diagnose gesteld aan de hand van de ACR/EULAR 2010-criteria voor de classificatie van RA
 - Diagnose in de afgelopen 6 maanden gesteld

2. De patiënten moeten aan ten minste een van de volgende criteria voldoen:

- CRP groter dan 0,3 mg/dl (ULN)
- ESR 28 mm of meer per uur;

3. Patiënten met ten minste 3 gevoelige gewrichten en ten minste 3 gezwollen gewrichten volgens de telbepaling bij 28 gewrichten ten tijde van de screening en op dag 1;

4. Patiënten zijn positief voor anti-gecitrullineerde eiwitantistoffen (ACPA);

5. Patiënten die orale corticosteroïden krijgen, moeten gedurende ten minste 4 weken een stabiele dosis hebben gehad die equivalent is aan 10 mg prednison of minder per dag.;

6. Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder.;

7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben binnen 24 uur vóór aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel; mogen geen borstvoeding geven; moeten ermee instemmen zich te zullen houden aan de instructies voor anticonceptiemethoden voor de duur van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel plus in totaal 100 dagen na afronding van de behandeling.;

8. Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen zich te zullen houden aan de instructies voor anticonceptiemethoden voor de duur van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel plus 160 dagen na afronding van de behandeling.;

9. Patiënten moeten ermee instemmen ten minste twee anticonceptiemethoden te gebruiken, waarvan de ene methode zeer effectief is en de andere methode zeer effectief of minder effectief is zoals vermeld in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Uitzonderingen voor doelziekte

- a) Patiënten met een andere auto-immuunziekte dan RA (bijv. SLE, juveniele idiopathische artritis, vasculitis, seronegatieve spondyloartritis, inflammatoire darmziekte). Patiënten met secundair sjögrensyndroom zijn echter niet uitgesloten van deelname.
 - b) Andere inflammatoire gewrichtsziekte dan RA momenteel of in het verleden (zoals systemische lupus erythematosus, jicht, reactieve artritis, lymeziekte)
 - c) Patiënten met actieve fibromyalgie
 - d) Patiënten met een geschiedenis van feltysyndroom;
- ### **2. Medische geschiedenis en gelijktijdige ziekten**

- a) Patiënten die risico lopen om tuberculose (tbc) te krijgen, gedefinieerd als:
 - i) Huidig klinisch, radiografisch of laboratoriumbewijs van actieve tbc. Röntgenopnamen van de borst (PA en lateraal) die zijn verkregen in de 6 maanden voorafgaande aan randomisatie, zijn toegestaan. Tbc-tests (interferon-gamma release assay of PPD) die in de maand voorafgaande aan randomisatie zijn uitgevoerd, zijn aanvaardbaar.
 - ii) Geschiedenis van actieve tbc tenzij documentatie bestaat dat de patiënt eerder een tbc-behandeling heeft gekregen van de juiste duur en het juiste type.
 - iii) Patiënten met een positieve tbc-screeningstest die duidt op latente tbc komen niet in aanmerking voor het onderzoek, tenzij er geen bewijs is van huidige tbc op een röntgenopname van de borst bij de screening en ze actief worden behandeld voor tbc met isoniazide (INH) of een andere therapie voor latente tbc die volgens de richtlijnen van de plaatselijke gezondheidsautoriteiten is toegediend. Indien toegestaan volgens de plaatselijke richtlijnen inzake behandelingen met biologicals, mogen patiënten worden gerandomiseerd voordat ze een dergelijke behandeling hebben afgerond, mits ze ten minste 4 weken zijn

behandeld en er bij de screening geen bewijs is van huidige tbc op een röntgenopname van de borst.;b) Patiënten met een recente acute infectie, gedefinieerd als:

i) Een acute infectie binnen 60 dagen voorafgaande aan de randomisatie waarvoor opname in het ziekenhuis of een behandeling met parenterale antibiotica nodig was.

ii) Een acute infectie binnen 30 dagen voorafgaande aan de randomisatie waarvoor een orale antimicrobiële of antivirale behandeling nodig is.;c) Patiënten met een geschiedenis van een chronische of recidiverende bacteriële infectie (zoals chronische pyelonefritis, osteomyelitis en bronchiëctasie) of ernstige latente virale infecties ten tijde van de inschrijving, met inbegrip van patiënten met bewijzen van het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).;d)

Patiënten met een geschiedenis van een infectie van een gewrichtsprothese of kunstgewricht.;e) Patiënten met een geschiedenis van systemische schimmelinfecties (zoals histoplasmose, blastomycose of coccidiomycose).;f) Patiënten met een geschiedenis van

recidiverende herpes zoster (meer dan 1 episode) of gedissemineerde (meer dan 1 dermatoom) herpes zoster of gedissemineerde herpes simplex of zoster ophthalmicus worden uitgesloten. De symptomen van herpes zoster of herpes simplex moeten langer dan 60 dagen voorafgaande aan de screening zijn verdwenen.;g) Patiënten met een geschiedenis

van primaire of secundaire immunodeficiëntie of een familiegeschiedenis van primaire immunodeficiëntie bij een eerstegraads familielid.;h) Patiënten met maligniteiten, momenteel of in het verleden, met uitzondering van een gedocumenteerde geschiedenis van genezen niet-metastatische of plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom of cervixcarcinoom in situ, zonder recidief in de 5 jaar voorafgaande aan de screening. Patiënten die een screening hebben

ondergaan op basis waarvan een maligniteit wordt vermoed en bij wie de mogelijkheid van een maligniteit na aanvullende klinische, laboratorium- of andere diagnostische evaluaties niet redelijkerwijs kan worden uitgesloten.;i) Huidige symptomen van een ernstige, progressieve of niet-beheerste nier-, lever-, hematologische, gastro-intestinale, long-, psychiatrische, hart-, neurologische of hersenziekte, met inbegrip van ernstige en niet-beheerste infecties, zoals sepsis en opportunistische infecties.;j) Patiënten die binnen 3 maanden vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een levend vaccin hebben

gekregen of die tijdens het onderzoek een levend vaccin zullen krijgen. Met het oog op de lange halfwaardetijd van abatacept mag gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel geen levend virusvaccin worden toegediend aan

onderzoekspatiënten. Patiënten die in nauw contact staan met anderen die een levend vaccin hebben gekregen, mogen naar goeddunken van de onderzoeker worden ingeschreven.;k) Patiënten die binnen 60 dagen vóór randomisatie een grote chirurgische procedure hebben

ondergaan.;l) Patiënten bij wie 5 of meer gewrichten niet kunnen worden geëvalueerd op gevoeligheid of gezwollenheid (bijv. vanwege een operatie, fusie, amputatie, enz.).;m) Patiënten met bekende problemen met drugs- of alcoholverslaving of bekende cirrose

inclusief alcoholcirrose, momenteel of in het verleden (binnen 12 maanden vóór ondertekening van de geïnformeerde toestemming).;n) Patiënten die gehandicapt, onbekwaam of niet in staat zijn om onderzoeksgelateerde

evaluaties af te ronden.;3. Bevindingen van fysieke en laboratoriumtests

a) Patiënten die positief zijn voor hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of voor hepatitis-B core-antigeen (HBcAb) met detecteerbaar hepatitis-B viraal DNA

b) Patiënten die positief zijn voor hepatitis-C-antigeen (HcAb) met detecteerbaar hepatitis-C viraal RNA

c) Hemoglobine (Hb) < 8,5 g/dl

d) Aantal witte bloedcellen (WBC) < 3000/mm³ (3 x 10⁹/l)

- e) Trombocyten < 100.000/mm³ (100 x 10⁹/l)
 - f) Serumcreatinine > 2 maal de bovenlimiet van normaal
 - g) Serum-ALAT of -ASAT > 2 maal de bovenlimiet van normaal;
4. Allergieën en bijwerkingen
- a) Overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen van het onderzoeksproduct;
5. Niet-toegestane behandelingen:
- a) Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan abatacept (CTLA4-Ig)
 - b) Patiënten die zijn blootgesteld aan een behandeling met goedgekeurde of experimentele conventionele (niet-biologische) of biologische DMARD's, met inbegrip van, maar niet beperkt tot methotrexaat, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine/chloroquine, calcineurineremmers, tofacitinib, infliximab, etanercept, anakinra, adalimumab, rituximab, tocilizumab, golimumab en certolizumab
 - c) Patiënten bij wie 6 weken vóór randomisatie i.m, i.v. of i.a. een corticosteroïde is toegediend
 - d) Als patiënten NSAID's gebruiken, moet de dosis gedurende 14 dagen vóór randomisatie stabiel zijn, zoals beoordeeld door de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	methotrexaat

Generieke naam:	methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Orencia
Generieke naam:	Abatacept
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

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

EUCTR2015-001275-50-NL

NCT02504268

NL54040.058.15