

Een Fase-3, Gerandomiseerde, Dubbel-blinde Studie die ABT-494 Vergelijkt met Placebo en met Adalimumab in Patiënten met Matige tot Ernstige Actieve Reumatoïde Artritis Die op een Stabiele Achtergrond van Methotrexaat (MTX) zitten en Onvoldoende Respons Hebben op MTX (MTX-IR)

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

Periode 1: Het eerste doel van het onderzoek, van periode 1, is om de werkzaamheid van ABT-494 15 mg QD te vergelijken met Placebo en met adalimumab (ADA) voor de behandeling van tekenen en symptomen van RA in patiënten met matige tot ernstige...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44070

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M14-465 (MTX-IR Structure)

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: Adalimumab, JAK-remmers, Placebo, Reumatoïde Artritis

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt in periode 1 is het deel van de patiënten dat klinisch remissie bereikt op basis van DAS28 (CRP) in week 12.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

1. deel van de patiënten die LDA bereikt in week 12;
2. verandering vanaf Baseline in DAS28 (CRP) in week 12;
3. verandering vanaf Baseline in HAQ-DI in week 12;
4. ACR20 respons in week 12;
5. ACR50 respons in week 12;
6. ACR70 respons in week 12;
7. deel van de patiënten die LDA * 3,2 bereikt gebaseerd op DAS28 (CRP) in week 12;
8. verandering vanaf Baseline in SF-36 PCS in week 12;
9. het deel van de patiënten die klinische remissie (CR) bereikt gebaseerd op

DAS28 (CRP) in week 12;

10. verandering vanaf Baseline in FACIT-F in week 12;

11. deel van de patiënten zonder radiografische progressie in week 26;

12. verandering vanaf Baseline in RA-WIS in week 12;

13. verandering vanaf Baseline in ochtendstijfheid (ernst) in week 12.

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, 26 en 48) zijn:

- verandering vanaf baseline in EQ-5D-5L;

Overige eindpunten (in week 26 en 48) zijn:

- verandering vanaf baseline in SF-36;
- deel van de patiënten zonder radiologische progressie (gedefinieerd als verandering vanaf baseline in mTSS ≤ 0)
- verandering vanaf baseline in joint space narrowing score of joint erosion score.

Deze eindpunten worden ook gebruikt om werkzaamheid van de behandeling in periode 2 (vanaf week 12) 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 het articulaire synoviale membraan. Patiënten met RA hebben aanhoudende symmetrische polyartritis van synoviale gewrichten. Vroegtijdige behandeling met reumaremmers (DMARDs) is de standaardbehandeling. Echter, een significant aantal patiënten bereikt geen ziekte remissie of zij verliezen respons op de beschikbare therapieën terwijl de ziekte vordert. Nieuwe therapieën zijn daarom nodig ter aanvulling op de beschikbare interventies en de bestaande behoefte tegemoet te komen in de behandeling van patiënten met RA. Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat de remming van Janus Activated Kinase (JAK) signaalroutes een veelbelovende benadering is voor de behandeling van patiënten met deze chronische aandoening. ABT-494 is kleine molecule remmer van JAK, dat mogelijk inspeelt op de huidige medische behoeften.

Doel van het onderzoek

Periode 1:

Het eerste doel van het onderzoek, van periode 1, is om de werkzaamheid van ABT-494 15 mg QD te vergelijken met Placebo en met adalimumab (ADA) voor de behandeling van tekenen en symptomen van RA in patiënten met matige tot ernstige actieve RA, die op een stabiele achtergrond van MTX zitten maar hier onvoldoende op reageren.

Het tweede doel is om de werkzaamheid van ABT-494 15 mg QD te vergelijken met Placebo voor het onderzoek van het structurele behoud in RA patiënten met matige tot ernstige actieve RA, die op een stabiele achtergrond van MTX zitten maar hier onvoldoende reageren op MTX.

Het derde doel is om de veiligheid en verdraagzaamheid van ABT-494 15 mg QD te vergelijken met Placebo en met ADA in patiënten met matige tot ernstige actieve RA, die op een stabiele achtergrond van MTX zitten maar hier onvoldoende op reageren.

Periode 2:

Het doel van het onderzoek, van periode 2, is om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ABT-494 15 mg QD 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 placebo-gecontroleerde en een actieve comparator-gecontroleerde behandelperiode van 48 weken. Periode 2 is een lange termijn extensie periode voor patiënten die periode 1 hebben afgerond.

Patiënten worden in een 2:2:1 ratio gerandomiseerd in een van drie behandelgroepen:

- Groep 1: ABT-494 15 mg QD
- Groep 2: Placebo
- Groep 3: Adalimumab

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in ongeveer 370 onderzoekscentra en ongeveer 1500 patienten zullen worden ingesloten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen beide orale medicatie (ABT-494 15 mg QD of matching placebo) en beide subcutane injecties (adalimumab 40 mg EOW of matching placebo). Alle patiënten dienen op een orale of parenterale MTX therapie te zitten voor > 3 maanden te zitten, op een stabiele dosis (15 tot 25 mg/week; of > 10 mg/week voor patiënten die intolerant zijn voor MTX doseringen > 15 mg/week) voor > 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel en moeten hierop blijven gedurende het onderzoek. Daarnaast dienen patiënten foliumzuur of folinezuur als voedingssupplement te nemen gedurende onderzoeksdeelname. Patiënten die zijn gerandomiseerd in de placebo groep en geen > 20% verbetering in het aantal TJC en SJC laten zien in week 14, 18 en 22 worden geblindeerd overgezet naar de ABT-494 behandelgroep. In week 26 worden alle overgebleven patiënten overgezet naar de ABT-494 behandelgroep, ongeacht hun klinische respons. Patiënten die zijn gerandomiseerd in de adalimumab groep en geen > 20% verbetering in het aantal TJC en SJC laten zien in week 14, 18, 22 of 26 worden geblindeerd overgezet naar de ABT-494 behandelgroep. Patiënten die zijn gerandomiseerd in de ABT-494 behandelgroep en geen > 20% verbetering in het aantal TJC en SJC laten zien in week 14, 18, 22 of 26 worden overgezet naar de adalimumab behandelgroep. Patiënten die hun visite in week 48 hebben afgerond (einde van periode 1) gaan door naar het lange-termijn gedeelte van het onderzoek (periode 2). Patiënten die aan het eind van periode 1 ABT-494 15 mg QD hebben ontvangen zullen geblindeerd met dezelfde behandeling verder gaan in periode 2. Patiënten die aan het eind van periode 1 adalimumab 40 mg EOW hebben ontvangen zullen geblindeerd met dezelfde behandeling verder gaan in periode 2. Wanneer de laatste patient zijn visite in week 48 heeft afgerond, wordt het onderzoek gedeblindeerd.

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 of vrouwen, ten minste 18 jaar oud.;2. Diagnose RA * 3 maanden.;3. Patiënten ontvangen een orale of parenterale MTX therapie voor * 3 maanden en in een stabiele dosis 15 tot 25 mg/week (of * 10 mg/week voor patiënten die intolerant zijn voor MTX doseringen * 15 mg/week) voor * 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel. Daarnaast dienen patiënten foliumzuur of folinezuur als voedingssupplement te nemen gedurende studiedeelname.;4. Patiënten voldoen 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 Visites; en
b. hsCRP * 5 mg/L (centrale lab, ULN 2,87 mg/L) bij Screening Visite.;5. Patiënt heeft ten minste één van de volgende bij Screening:
a. * 3 bot erosies op röntgenfoto; of
b. * 1 bot erosie gecombineerd met een positieve reuma factor (RF); of
c. * 1 bot erosie gecombineerd met een positieve anti-CCP.;6. Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan enkel één bDMARD (behalve ADA) mogen worden geïncludeerd (maximaal 20% van de studiepopulatie) indien zij gedocumenteerd bewijs hebben van intolerantie voor de bDMARDs of beperkte blootstelling (< 3 maanden).;7. Behalve voor MTX moeten patiënten alle csDMARDs stop hebben gezet. De uitwas periode voor csDMARDs voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel wordt hieronder gespecificeerd 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, 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 colestyramine, of 30 dagen uitwas met geactiveerde charcoal of volgens lokale label).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere blootstelling aan een JAK remmer (inclusief maar niet beperkt tot tofacitinib, baricitinib, en filgotinib).;2. Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan adalimumab of die onvoldoende respons hebben op een bDMARD therapie, zoals is vastgesteld door de onderzoeker.;3. Geschiedenis van inflammatoire gewrichtsaandoening anders dan RA. Geschiedenis van syndroom van Sjogren (secundair) is toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ABT-494
Generieke naam:	ABT-494
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adalimumab
Generieke naam:	Adalimumab
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:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Afgewezen	
Datum:	11-07-2016
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-003333-95-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02629159
CCMO	NL54444.091.15