

Een fase 3, multicentra onderzoek ter beoordeling van de lange termijn veiligheid en effectiviteit van baricitinib bij patiënten met reumatoïde artritis.

Gepubliceerd: 13-06-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het beoordelen van de langdurige veiligheid en verdraagbaarheid van baricitinib bij patiënten die een eerder onderzoek naar baricitinib bij RA hebben voltooid. De beoordelingen van veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47671

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I4V-MC-JADY (RA -VERVOLG) / 219-709

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontsteking van de, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Lange-termijn, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordelingscriteria:

Werkzaamheid:

De volgende werkzaamheidsmetingen worden in dit onderzoek beoordeeld:

- * index ACR20, ACR50 en ACR70
- * Hybride (beperkte) responsmeting ACR
- * DAS28-ESR en DAS28-hsCRP
- * EULAR28
- * mTSS (omvat score voor vernauwing van de gewrichtsruimte en de boterosie)
- * HAQ-DI
- * Simplified Disease Activity Index (SDAI)
- * CDAI

Gezondheidsuitkomsten:

De volgende gezondheidsuitkomsten worden in dit onderzoek toegepast:

- * duur van ochtendstijfheid in gewrichten
- * EQ-5D-5L
- * Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Rated-16 (QIDS-SR16)
- * gebruik van de gezondheidszorg

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

De volgende veiligheidsmetingen worden in dit onderzoek beoordeeld:

- * bijwerkingen (AE's)
- * AESI
- * SAE's
- * vermoede onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's)
- * gelijktijdige medicatie
- * lichamelijke onderzoeken
- * vitale functies (bloeddruk en pols) en lichamelijke kenmerken
- * standaard laboratoriumonderzoeken (waaronder hematologie, klinische chemie, urineonderzoek, lipidenprofiel, eGFR, ijzeronderzoeken, hsCRP en ESR)

AESI's of laboratoriumuitslagen van bijzonder belang omvatten:

- * ernstige of opportunistische infecties
- * veneuze tromboembolie (DVT/PE)
- * myelosuppressieve gebeurtenissen van anemie, leukopenie, neutropenie, lymfopenie of trombocytopenie
- * trombocytose
- * verhoogde alanine-aminotransferase of aspartaat-aminotransferase (> 3 keer de bovengrens van normaal (ULN)) met totale bilirubine (> 2 keer de ULN)

Patiënten met deze door laboratoriumwaarden gespecificeerde gebeurtenissen worden geïdentificeerd met behulp van dezelfde criteria als voor onderbreking van de behandeling met het onderzoeksproduct. Uitzondering daarop is anemie, die wordt vastgesteld aan de hand van dezelfde criteria als voor stopzetting van de behandeling met het onderzoeksproduct, en trombocytose, die wordt

gedefinieerd als een bloedplaatjestelling van $> 600.000/\mu\text{L}$.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Baricitinib (LY3009104) is een orale Janus-kinase 1 (JAK1)/Janus-kinase 2 (JAK2) selectieve remmer die een mogelijk effectieve therapie is voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA). De motivering voor het huidige onderzoek is het beoordelen van het veiligheidsprofiel en het duurzame effect van een dosis van 2 mg en van 4 mg baricitinib bij toediening eenmaal daags (q.d.) gedurende een langere periode aan patiënten met RA die een eerder fase 2 of fase 3 onderzoek met baricitinib hebben voltooid. De gegevens over de veiligheid en verdraagbaarheid uit dit onderzoek zijn bedoeld om het huidige inzicht te verbeteren in de relatie tussen de voordelen en risico's van baricitinib bij patiënten met RA.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het beoordelen van de langdurige veiligheid en verdraagbaarheid van baricitinib bij patiënten die een eerder onderzoek naar baricitinib bij RA hebben voltooid. De beoordelingen van veiligheid en verdraagbaarheid omvatten:

- * Uit de behandeling voortkomende bijwerkingen (TEAE's), bijwerkingen van bijzonder belang (AESI's) en ernstige bijwerkingen (SAE's).
- * Onderbrekingen van de behandeling met het onderzoeksproduct en stopzettingen van de behandeling met het onderzoeksproduct.
- * Vitale functies en laboratoriumbepalingen (met inbegrip van chemie en hematologie).

De/het secundaire doel(en) van het onderzoek zijn/is:

Beoordeling van het effect van het langdurig toedienen van baricitinib bij patiënten die in het oorspronkelijke onderzoek eerst gerandomiseerd waren naar baricitinib, zoals bepaald aan de hand van:

- * Het percentage patiënten bij wie vanaf maand 6 (van het oorspronkelijke onderzoek) tot en met maand 12, 24, 36, 48 en 54 van de behandeling met baricitinib een verbetering van respectievelijk 20, 50 of 70 procent behouden blijft op basis van de criteria van het American College of Rheumatology (ACR20, ACR50 en ACR70).
- * Het percentage patiënten bij wie vanaf maand 6 (van het oorspronkelijke onderzoek) tot en met maand 12, 24, 36, 48 en 54 van de behandeling met baricitinib een DAS-score, gemodificeerd voor meetelling van de 28 diarthrodiale gewrichten (DAS28) voor hoogsensitieve C-reactief proteïne

(hsCRP)/DAS28 erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR) van * 3,2 behouden blijft, alsmede een Clinical Disease Activity Index (CDAI) * 10 en een verbetering op de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) van * 0,22 en * 0,3.

* Verandering ten opzichte van de baseline van het oorspronkelijke onderzoek tot maand 12 (onderzoek JADX), maand 24 (onderzoek JADX, JADV en JADZ). Maand 36 (onderzoeken JADA, JADV en JADZ) en maand 48 (onderzoek JADA) in structurele gewrichtsschade, zoals gemeten aan de hand van de gemodificeerde Total Sharp Score (mTSS (van der Heijde-methode)).

* Percentage patiënten met een mTSS-verandering van * 0 ten opzichte van de baseline van het oorspronkelijke onderzoek tot maand 12 (onderzoek JADX), maand 24 (onderzoeken JADX, JADV en JADZ). Maand 36 (onderzoeken JADA, JADV en JADZ) en maand 48 (onderzoek JADA).

* Verandering ten opzichte van de baseline van het oorspronkelijke onderzoek tot maand 12 (onderzoek JADX), maand 24 (onderzoek JADX, JADV en JADZ). Maand 36 (onderzoeken JADA, JADV en JADZ) en maand 48 (onderzoek JADA) in de score voor vernauwing van de gewrichtsruimte en de boterosie.

* Verandering ten opzichte van de baseline van het oorspronkelijke onderzoek in de duur van de ochtendstijfheid in maand 12, 24, 36, 48 en 54 van de behandeling met baricitinib.

* Verandering ten opzichte van de baseline van het oorspronkelijke onderzoek tot en met maand 24 in de scores voor de European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L).

* Evaluatie van het gebruik in de gezondheidszorg tot maand 24.

Er wordt een vergelijkbare analyse gemaakt voor patiënten die op enig moment tijdens het oorspronkelijke onderzoek een behandeling met baricitinib als reddingstherapie startten.

Het/de verkennende doel(en) van het onderzoek is/zijn:

* Bepalen of behandeling met baricitinib 2 mg q.d. het lage niveau van ziekte-activiteit in stand houdt of dat met de dosis van 4 mg q.d. (d.w.z. de 'stepdown' dosering (afbouwdosering)) remissie wordt bereikt ten aanzien van de volgende resultaten:

o percentage patiënten bij wie een CDAI-score van * 10 (of * 2,8 indien uit JADZ onderzoek) behouden blijft na 3 maanden behandeling met baricitinib 2 mg q.d., en bij patiënten bij wie de behandeling wordt voortgezet met de dosis van 4 mg q.d.

o tijd tot recidief (waarbij recidief werd gedefinieerd als een CDAI score > 10 of > 2,8 indien uit het JADZ onderzoek) na randomisatie naar de doses baricitinib van 2 mg q.d. en 4 mg q.d.

* Beschrijving van het klinisch verloop bij patiënten die startten met baricitinib ten tijde van opname in onderzoek JADY, zoals vastgesteld aan de hand van DAS28-hsCRP, DAS28-ESR en CDAI na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden behandeling met baricitinib door een eerste toewijzing van de behandeling in het oorspronkelijke onderzoek.

o Van placebo in onderzoek JADW of JADX naar baricitinib in onderzoek JADY.

- o Van methotrexaat (MTX) in onderzoek JADZ naar baricitinib in onderzoek JADY.
- o Van adalimumab in onderzoek JADV naar baricitinib in onderzoek JADY.
- * Beschrijven van het klinisch verloop bij patiënten die overstappen van MTX + baricitinib in onderzoek JADZ op baricitinib monotherapie in onderzoek JADY, zoals vastgesteld aan de hand van DAS28-hsCRP, DAS28-ESR en CDAI na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden monotherapie met baricitinib.

Onderzoeksopzet

Onderzoek I4V-MC-JADY (JADY) is een fase 3 , multicentrisch, langdurig extensieonderzoek ter beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van baricitinib (2 mg q.d. en 4 mg q.d.) bij patiënten met reumatoïde artritis gedurende maximaal 2 jaar (maand 24). Op basis van de toelaatbaarheid van het veiligheidsprofiel op de lange termijn kan het JADY-onderzoek verlengd worden om een verdere behandeling met baricitinib voor max. 5 jaar mogelijk te maken. Patiënten die een oorspronkelijk onderzoek hebben voltooid (onderzoek JADA, JADZ, JADV, JADX of JADW) kunnen in aanmerking komen voor opname in onderzoek JADY. Patiënten uit toekomstige onderzoeken naar baricitinib bij RA mogen ook in onderzoek JADY opgenomen worden. Het geplande deelnemersaantal is ongeveer 2400 (als alleen de bovengenoemde onderzoeken meegerekend worden) tot 3000 patiënten (als patiënten uit toekomstige onderzoeken naar baricitinib ingeschreven worden).

Dit onderzoek bestaat uit 3 delen: een screeningsperiode die plaatsvindt tijdens het laatste bezoek van het oorspronkelijke onderzoek; deel A: een behandelperiode van 2 jaar vanaf opname in onderzoek JADY; en deel B: een follow-upperiode na de behandeling.

De patiënten krijgen 4 mg baricitinib q.d. of 2 mg baricitinib q.d.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die onderzoek JADV, JADZ, JADX of JADW (in NL alleen JADV en JADW van toepassing) hebben voltooid, worden toegewezen aan een geblindeerde behandeling met baricitinib (2 mg q.d. of 4 mg q.d.) en alle patiënten die onderzoek JADA hebben voltooid, worden toegewezen aan open-label baricitinib 4 mg q.d. Patiënten met nierinsufficiëntie bij baseline (gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van < 60 ml/min/1,73 m²) komen uitsluitend in aanmerking voor een dosis van 2 mg baricitinib q.d. Baricitinib-tabletten worden oraal toegediend. Patiënten uit het JADV , JADZ-, JADX- of JADW onderzoek, en die niet eerder reddingstherapie kregen, ontvangen een overeenkomend placebotablet van 4 mg of van 2 mg ter handhaving van de blindering van de stepdown.

Inschatting van belasting en risico

Er kunnen risico's of bijwerkingen verbonden zijn aan de geneesmiddelen of de onderzoeksprocedures.

Op 28 maart 2012 hebben 766 volwassenen (188 gezonde vrijwilligers, 475

patiënten met reumatoïde artritis (RA), 67 proefpersonen met psoriasis (Ps) en 36 mensen met beschadigde nieren) van 18 tot 80 jaar, alsmede 2 kinderen met een zeldzame ziekte, baricitinib ingenomen. Baricitinib is een molecuul dat de effecten van eiwitten, Janus-kinasen geheten, in het lichaam blokkeert. Het blokkeren van deze eiwitten kan invloed hebben op het immuunsysteem. Een van die effecten kan een afname zijn van inflammatoire ziekten en auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis (RA), psoriasis (Ps) of diabetische nefropathie. Andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, kunnen het risico op infectie en kanker verhogen. Baricitinib kan deze risico's ook verhogen.

Een volledig overzicht van de risico's en ongemakken die gepaard gaan met de onderzoeksgeneesmiddelen en de onderzoeksprocedures is te vinden in de informatiebrochure voor patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center 1
Indianapolis IN 46285
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center 1
Indianapolis IN 46285
IE

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. hebben het laatste bezoek in het kader van de actieve behandeling voor onderzoek JADV, JADZ, JADX, JADW of JADA afgerond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. belangrijke, niet-gecontroleerde cerebro-cardiovasculaire aandoeningen (bijv. myocardinfarct (MI), instabiele angina, instabiele arteriële hypertensie, ernstig hartfalen of een cerebrovasculair accident), respiratoire, hepatische, renale, gastro-intestinale, endocriene, hematologische, neuropsychiatrische stoornissen of afwijkende laboratoriumwaarden die zijn ontstaan tijdens een eerder onderzoek naar baricitinib die, naar het oordeel van de onderzoeker, een ontoelaatbaar risico vormen voor de patiënt als het onderzoeksproduct toegediend blijft worden
2. hebben een bekende overgevoeligheid voor baricitinib of een ander bestanddeel van dit onderzoeksproduct
3. hebben op enig moment tijdens een eerder onderzoek naar baricitinib blijvend met het onderzoeksproduct zijn gestopt
4. bij wie de behandeling met het onderzoeksproduct werd onderbroken bij het laatste bezoek tijdens een eerder onderzoek naar baricitinib en dit naar oordeel van de onderzoeker, een ontoelaatbaar risico vormt voor deelname van de patiënt aan het onderzoek
5. hebben een andere aandoening waardoor, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt niet in staat is de aard, omvang en de mogelijke gevolgen van het onderzoek te begrijpen of die de patiënt belet het protocol te volgen en te voltooien
6. vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen raken en die tijdens deelname aan het onderzoek en gedurende minimaal 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct niet instemmen met het gebruik van 2 vormen van uiterst effectieve voorbehoedsmiddelen tijdens de geslachtsgemeenschap (zie protocol pagina 33 voor definities van vruchtbare leeftijd en goedgekeurde voorbehoedsmiddelen)
7. bij mannelijke patiënten die tijdens deelname aan het onderzoek en gedurende minimaal 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct niet instemmen met het gebruik van 2 vormen van uiterst effectieve voorbehoedsmiddelen (zie boven) tijdens de geslachtsgemeenschap met vrouwelijke partners die zwanger kunnen raken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-02-2014
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Baricitinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2012-003686-17-NL
CCMO	NL43523.048.13