

Een fase IV, gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd, parallel-groep onderzoek om de veiligheid en doeltreffendheid van golimumab (MK-8259 [SCH 900259]) te testen na terugtrekking van de behandeling in vergelijking met voortgezette behandeling (bij volledige of verminderde behandeling regime) bij proefpersonen met niet-radiografische axiale spondyloartritis.

Gepubliceerd: 30-05-2017 Laatst bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doelstelling(en) en hypothese(n) Bij volwassenen met actieve nr-axSpA die na het krijgen van open-label golimumab tijdens een inlooperperiode van 10 maanden (periode 1) inactieve ziekte bereiken: Primaire doelstelling: Het beoordelen van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47719

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Golimumab-MK8259-GO-BACK

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

axiale Spondyloarthritis, reumatische aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: axiale spondyloarthritis, doeltreffendheid en veiligheid, Golimumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

The primary efficacy endpoint for this trial is the proportion of subjects without a disease activity *flare* during up to 12 months in Period 2 (in subjects who attained inactive disease status after receiving open-label golimumab in Period 1).

A *flare* is defined as ASDAS at two consecutive visits that both show either absolute score ≥ 2.1 or post-withdrawal increase (i.e., change from Visit 23) of ≥ 1.1 .

Secundaire uitkomstmaten

During Period 2:

- Proportion of subjects with a *flare* in the treatment-withdrawal group or the reducedtreatment group who then show a clinical response after re-treatment

with open-label golimumab;

- Time to a first *flare*;
- Proportion of subjects achieving ASAS20 response;
- Proportion of subjects achieving ASAS40 response;
- Proportion of subjects achieving BASDAI50 response;
- Proportion of subjects achieving ASAS partial remission;
- Proportion of subjects achieving inactive disease status: ASDAS <1.3 score.

for exploratory endpoints please refer to protocol chapter 8.4.1.3

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het huidige model voor de behandeling van nr-axSpA met TNF-remmers is het handhaven van de behandeling op een chronische basis. Gegevens over alternatieve behandelingsmodellen met TNF-remmers voor de langetermijnbehandeling van nr-axSpA zijn niet beschikbaar. Een voorbeeld van een alternatief behandelingsmodel is aanpassing van het doseringsschema, geleid door klinische symptomen en tekenen. Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de effecten van terugtrekking van de behandeling met golimumab, in vergelijking met voortgezette behandeling met golimumab (QM of Q2M), gedurende ongeveer 12 maanden. De werkzaamheids- en veiligheidsresultaten van dit onderzoek zullen onderzoekers en klinici belangrijke informatie opleveren over optimalisering van de dosis golimumab voor de behandeling van nr-axSpA, vooral voor proefpersonen die binnen 4 maanden een goede respons op golimumab vertonen en vervolgens na zowel 7 als 10 maanden open-labelbehandeling in periode 1 een inactieve ziekte-status hebben.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling(en) en hypothese(n)

Bij volwassenen met actieve nr-axSpA die na het krijgen van open-label golimumab tijdens een inlooperperiode van 10 maanden (periode 1) inactieve ziekte bereiken:

Primaire doelstelling: Het beoordelen van het effect van terugtrekking van de behandeling vs. voortgezette behandeling met golimumab (QM of Q2M) op de incidentie van een *opvlamming* gedurende maximaal 12 maanden van periode 2.

Hypothese: Voortgezette behandeling met golimumab is superieur aan terugtrekking van de behandeling, op basis van het percentage van de proefpersonen zonder *opvlamming* gedurende maximaal 12 maanden van periode 2.

Secundaire doelstelling(en) en hypothese(n)

Bij proefpersonen die tijdens periode 2 uit de behandeling met golimumab worden teruggetrokken of deze behandeling voortzetten:

(1) Doelstelling: Het karakteriseren van het percentage van de proefpersonen met een *opvlamming* in de groep van terugtrekking van de behandeling of de groep van beperkte behandeling, die vervolgens een klinische respons vertonen na herbehandeling met open-label golimumab.

(2) Doelstelling: Het beoordelen van de tijd tot eerste *opvlamming* na terugtrekking van golimumab vs. continue behandeling met golimumab (QM of Q2M).

(3) Doelstelling: Het beoordelen van de symptomen en tekenen van nr-axSpA (bv. Assessment of SpondyloArthritis international Society [ASAS]20, ASAS40, BASDAI50, ASAS-gedeeltelijke remissie en ASDAS <1,3) na terugtrekking van golimumab vs. continue behandeling met golimumab (QM of Q2M) en na herbehandeling met open-label golimumab indien nodig voor een *opvlamming*.

(4) Doelstelling: Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met golimumab.

Verkennde doelstellingen

Voor proefpersonen die tijdens periode 2 uit de behandeling met golimumab worden teruggetrokken of deze behandeling voortzetten:

(1) Doelstelling: Het onderzoeken van demografische kenmerken en ziektekenmerken bij de basislijnbepaling als voorspellers van een *opvlamming*.

(2) Doelstelling: Het karakteriseren van de klinische respons na herbehandeling voor een *opvlamming*.

(3) Doelstelling: Het karakteriseren van de klinische respons zoals gemeten aan de hand van door de patiënt gemelde symptomen, C-reactief proteïne, en op basis van een algemene beoordeling van de ziekte door de onderzoeker.

(4) Doelstelling: Het onderzoeken van het verband tussen genetische variatie en de respons op de toegediende behandeling(en). Voor associatie met in dit

onderzoek verzamelde klinische gegevens kan variatie in het menselijk genoom geanalyseerd worden.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind terugtrekkingsonderzoek met parallelle groepen naar golimumab (MK-8259) bij proefpersonen met niet-radiografische axiale spondyloarthritis (nr-axSpA), dat wordt uitgevoerd in overeenstemming met goede klinische praktijken (Good Clinical Practices, GCP*s). Kort gezegd, proefpersonen met actieve nr-axSpA worden behandeld met open-label golimumab. De proefpersonen die een inactieve ziekte-status bereiken wanneer beoordeeld na zowel 7 als 10 maanden open-labelbehandeling, worden vervolgens gerandomiseerd voor terugtrekking van golimumab of verdere behandeling met golimumab met gebruikmaking van een volledig (elke maand [QM]) of een beperkt (elke 2 maanden [Q2M]) regime. Gerandomiseerde proefpersonen worden gedurende ongeveer 12 maanden gevolgd om de incidentie van een *opvlamming* in de ziekteactiviteit te karakteriseren. De proefpersonen die na randomisatie een *opvlamming* van de ziekte hebben, worden vervolgens herbehandeld met open-label golimumab om de klinische respons op herbehandeling na een *opvlamming* te karakteriseren.

Voor meer details zie protocol hoofdstuk 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

eerste 10 maanden open label behandeling met golimumab, maandelijkse toediening van 50 mg. Daarna 12 maanden dubbel blind fase: - terugtrekking van de behandeling: placebo elke maand (QM) - Golimumab elke maand (QM) - Golimumab elke 2 maanden (Q2M)

Inschatting van belasting en risico

Golimumab is aangetoond effectief en in het algemeen veilig en goed getolereerd bij patiënten voor de behandeling van nr-axSpA. De patiënten gebruiken dit middel nu ook voor de behandeling en het risico op bijwerkingen is gelijk in studie verband. De patiënten zullen mogelijk vaker naar het ziekenhuis komen ivm onderzoeken en zij zullen gevraagd worden vragenlijsten te beantwoorden. Zie protocol sectie 4.3 voor een beschrijving van de risico's en voordelen.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
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. Mannen of vrouwen zijn en ≥ 18 tot ≤ 45 jaar oud zijn; 2. In staat zijn schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag echter deelnemen aan het onderzoek zonder aan toekomstig biomedisch onderzoek deel te nemen; 3. Voldoen aan een van de volgende categorieën: a) De proefpersoon is niet in staat tot voortplanting, gedefinieerd als een man die azoöspermie heeft OF als een vrouw die: (1) postmenopauzaal is; (2) een hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale tubaligatie/-occlusie heeft ondergaan; OF (3) een aangeboren of verworven aandoening heeft waardoor ze geen kinderen kan krijgen. b) De proefpersoon is een vrouw of een man die tot voortplanting in staat is en ermee akkoord gaat zwangerschap te zullen voorkomen of te zullen voorkomen dat een partner tijdens de behandeling met onderzoeksmedicatie of binnen 6 maanden na de laatste dosis daarvan zwanger wordt gemaakt, door zich aan één van de volgende voorwaarden te houden: (1) zich van heteroseksuele activiteit te onthouden* OF (2) tijdens heteroseksuele activiteit aanvaardbare anticonceptie te gebruiken (of door zijn/haar partner te laten

gebruiken). Aanvaardbare anticonceptiemethoden worden in het protocol gedefinieerd.;4. Chronische rugpijn met een duur van ≥ 3 maanden hebben aan de hand van de voorgeschiedenis;5. De diagnose actieve nr-axSpA hebben gekregen van een arts met een ziekte duur van ≤ 5 jaar;6. Voldoen aan criterium *a* of *b*, zoals overgenomen van de ASAS-indelingscriteria:

a) Actieve ontsteking bij MRI die in hoge mate wijst op sacroiliitis geassocieerd met spondyloartropathie en 1 of meer van de kenmerken van spondyloartritis zoals beschreven in het protocol.

b) HLA-B27+ gen en 2 of meer van de kenmerken van spondyloartritis zoals beschreven in het protocol;7. Verhoogd CRP hebben tijdens het screeningsbezoek of aanwijzingen hebben voor actieve ontsteking in de SI-gewrichten bij MRI;8. ASDAS $\geq 2,1$ hebben tijdens het screeningsbezoek;9. Tijdens de screening en bij de basislijnbepaling een hoge ziekteactiviteit vertonen in de vorm van zowel een totale rugpijnscore van ≥ 4 als een BASDAI-score van ≥ 4 (ieder op een NRS van 0 tot 10).;Een aanvaardbare voorgeschiedenis van het gebruik van NSAID*s hebben: hetzij een ontoereikende respons, zoals beoordeeld door de onderzoeker, met maximaal aanbevolen dagelijkse doses van ten minste 2 NSAID*s; of is niet in staat maximale NSAID-behandeling te krijgen vanwege intolerantie, toxiciteit of contra-indicaties voor NSAID*s. (Opmerking: het is mogelijk dat een proefpersoon aanvankelijk een goede respons op NSAID*s had, maar vervolgens een ontoereikende respons had of intolerantie jegens behandeling met NSAID*s ontwikkelde);11. Tijdens de screening een aanvaardbaar huidig gebruik van NSAID*s hebben: a) Indien de proefpersoon momenteel een NSAID gebruikt, moet hij/zij gedurende ten minste 14 dagen vóór de screening op een stabiele dagelijkse dosis zijn, b) Indien de proefpersoon momenteel geen NSAID gebruikt, is gebruik op korte termijn (maximaal 1 week) toegestaan tijdens periode 1, en is dit zo nodig toegestaan tijdens periode 2;12. Geen voorgeschiedenis hebben van onbehandelde latente of actieve tuberculose;13. Buiten nr-axSpA medisch stabiel worden geacht, op basis van de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en routinelaboratoriumonderzoek;14. Screening op hepatitis B-virus (HBV) ondergaan, wat minimaal het testen op HBV-oppervlakteantigeen (HBV surface antigen, HBsAg), HBV-oppervlakteantilichaam (HBV surface antibody, anti-HBs) en HBV-kernantilichaam (HBV core antibody, anti-HBc total) omvat, en op basis van de resultaten zoals beschreven in het protocol laten zien geschikt te zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft bilaterale sacroiliitis graad 2 of unilaterale sacroiliitis graad 3 of graad 4 op conventionele röntgenfoto*s (ter uitsluiting van proefpersonen die aan de gemodificeerde New York-criteria voor AS voldoen);2. Voor vrouwen: geeft borstvoeding, is zwanger of is van plan zwanger te worden binnen 6 maanden na het krijgen van de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie;3. Is van plan tijdens het krijgen van het onderzoeksgeneesmiddel of binnen 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmedicatie eicellen (vrouwelijke proefpersonen) of sperma (mannelijke proefpersonen) te doneren.;4. Heeft een klinisch significante aandoening of omstandigheid, anders dan die welke worden vermeld als exclusiecriteria, die naar de mening van de onderzoeker de onderzoeksbeoordelingen of de

deelname aan het onderzoek zou kunnen verstoren ;5. Heeft ooit cytotoxische geneesmiddelen gekregen, waaronder, maar niet beperkt tot, chloorambucil, cyclofosfamide, stikstofmosterd of andere alkylerende middelen;6. Heeft recentelijker dan de aangegeven periode zonder geneesmiddel vóór de screening een willekeurige behandeling zoals beschreven in het protocol gekregen;7. Heeft ooit TNF- α -gerichte therapie of andere biologische middelen gekregen die bedoeld was/waren om immuungemedieerde ziekten te behandelen, waaronder, maar niet beperkt tot, infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, alefacept, efalizumab, rituximab, natalizumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab of vedolizumab;8. Heeft een allergie/gevoeligheid voor golimumab of de hulpstoffen ervan ;9. Heeft een systemische inflammatoire aandoening vanaf de screening tot de basislijnbepaling, met tekenen en symptomen die: a. psoriatische artritis, b. actieve ziekte van Lyme, c. systemische lupus erythematosus, d. infectieuze artritis, e. vasculitis, f. parvovirus-infectie, g. reumatoïde artritis, h. actieve uveïtis, i. actieve IBD omvatten, maar daar niet toe zijn beperkt ;10. Heeft voorafgaand aan de screening een voorgeschiedenis van latente of actieve granulomateuze infectie, waaronder histoplasmose, of coccidioïdomycose ;11. Heeft binnen 6 maanden vóór de screening een niet-tuberculeuze mycobacteriële infectie of opportunistische infectie (bv. cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii [carinii], aspergillus) gehad;12. Heeft een voorgeschiedenis van een geïnfecteerde gewrichtsprothese, of heeft antibiotica gekregen voor een vermoedelijke infectie van een gewrichtsprothese, als die prothese niet is verwijderd of vervangen;13. Had binnen 2 maanden vóór de basislijnbepaling een ernstige infectie (waaronder, maar niet beperkt tot, hepatitis, pneumonie, sepsis of pyelonefritis), of is in het ziekenhuis opgenomen voor een infectie, of is behandeld met IV antibiotica voor een infectie. Minder ernstige infecties (bv. acute infectie van de bovenste luchtwegen, een eenvoudige urineweginfectie) hoeven, afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker, niet als uitsluitend te worden beschouwd;14. Had een voorgeschiedenis van of heeft een aanhoudende, chronische of recidiverende infectieuze ziekte, waaronder, maar niet beperkt tot, chronische nierinfectie, chronische borstkasinfectie (bv. bronchiëctasie), sinusitis, recidiverende urineweginfectie (bv. recidiverende pyelonefritis, chronische, niet-afnemende cystitis), een open, leeglopende of geïnfecteerde huidwond, of een maagzweer;15. Heeft een bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of is seropositief voor hepatitis C-virus (HCV);16. Heeft binnen 2 maanden vóór de screening een röntgenfoto van de borstkas waarop een afwijking te zien is die wijst op een huidige actieve infectie of maligniteit;17. Heeft een voorgeschiedenis van lymfoproliferatieve ziekte, met inbegrip van lymfoom, of tekenen die wijzen op mogelijke lymfoproliferatieve ziekte zoals lymfadenopathie met een ongewone grootte of plaats en/of klinisch significante splenomegalie, of monoklonale gammopathie van onduidelijke betekenis;18. Heeft binnen 5 jaar vóór de screening een maligniteit gehad (uitzonderingen zijn plaveiselcel- en basaalcelcarcinomen van de huid die zijn behandeld, zonder aanwijzingen voor het terugkomen ervan gedurende ten minste 3 maanden vóór de basislijnbepaling; en carcinoma in situ van de baarmoederhals die operatief is genezen);19. Heeft een voorgeschiedenis van bekende demyeliniserende ziekten zoals multiple sclerose of optische neuritis;20. Heeft een voorgeschiedenis van of gelijktijdig optredend congestief hartfalen ([CHF] van een willekeurige graad [I-IV]), waaronder medisch gecontroleerd, asymptomatisch CHF;21. Heeft een getransplanteerd orgaan (met uitzondering van een hoornvliestransplantatie die ≥ 3 maanden vóór de basislijnbepaling is uitgevoerd);22. Heeft huidige tekenen of symptomen van een ernstige, progressieve of ongecontroleerde nier-, lever-, cardiovasculaire,

metabolische, oftalmologische, respiratoire, hematologische, gastro-intestinale, endocriene, long-, neurologische, psychiatrische, hersen- of andere belangrijke medische ziekte of stoornis die, naar het oordeel van de onderzoeker, het onderzoek zou kunnen verstoren of een behandeling vereist die het onderzoek zou kunnen verstoren. Overige aandoeningen die goed gecontroleerd en stabiel zijn, zullen de deelname niet verhinderen als dit naar het oordeel van de onderzoeker gepast wordt geacht.;23. Is een gebruiker van softdrugs of illegale drugs, of heeft of had in de afgelopen 2 jaar een probleem met middelenmisbruik (drugs of alcohol);24. Heeft binnen 30 dagen (inclusief dag 30) vóór ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier voor het huidige onderzoek deelgenomen aan een ander interventioneel klinisch onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-10-2017
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simponi
Generieke naam:	Golimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2015-004020-65-NL
CCMO	NL61609.056.17