

Een multicentrische, dubbelblinde lange termijn uitbreidingsstudie ter beoordeling van de veiligheid en doeltreffendheid van filgotinib bij proefpersonen met reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 06-09-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:* Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van filgotinib op de lange termijn bij proefpersonen die één van de bovenliggende onderzoeken naar filgotinib bij RA hebben voltooid.De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47791

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-417-0304 / FINCH 304

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, Reumatoïde Arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Reuma, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid zal worden beoordeeld aan de hand van de melding van AE*s, klinische laboratoriumtesten, lichamelijk onderzoek, vitale functies en 12-kanaals-ecg*s.

Werkzaamheid zal in elke behandelingsgroep worden geëvalueerd aan de hand van de reactie op de N-index van het American College of Rheumatology (ACR-N).

Secundaire uitkomstmaten

Verkennde eindpunten omvatten de prestaties van de proefpersoon met betrekking tot reactiecriteria volgens ACR20/50/70 en European League Against Rheumatism (EULAR).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease that affects approximately 1.3 million adults in the United States (US) {Helmick et al 2008}. Rheumatoid arthritis manifests principally as an attack on peripheral joints and may lead to marked destruction and deformity of joints, with considerable disability and impact on quality of life. It is characterized by the production of auto-antibodies, synovial inflammation with formation of pannus tissue, and erosion of underlying cartilage and bone. Although people of any age can be affected, the onset of RA is most frequent between the ages of 40 and 50 years, and women are affected 3 times more often than men. While the

cause of RA is still not completely understood, aberrant Bcell activation, Tcell costimulation, osteoclast differentiation, and cytokine release all have been implicated in its pathogenesis.

Treatment of RA is dependent on severity, the patient's comorbidities and initial response to therapy. Methotrexate (MTX) is a conventional disease modifying antirheumatic drug (DMARD) and continues to be the cornerstone of RA therapy {Singh et al 2012}. Patients with an inadequate response to conventional DMARD(s) are often treated with biologic therapies such as tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) as an initial second line therapy. However, approximately 28% to 58% of RA patients with inadequate response to MTX fail TNFi as reviewed in {Redlich et al 2003}. In this setting, treatment guidelines recommend either switching to another TNFi, alternate biologic, or to a small molecule drug {Singh et al 2012}. Despite significant advances in disease management in recent years, there remains a need for new treatments, since not all patients respond adequately to current therapies, have comorbidities and some patients experience toxicities and/or intolerance that limit the use of approved therapies.

In November 2012, tofacitinib (Xeljanz®) became the first Janus kinase (JAK) inhibitor to receive Food and Drug Administration (FDA) approval for the treatment of adult patients with RA. Tofacitinib is a small molecule, has strong binding affinity for JAK1 and JAK3, and weaker affinity for JAK2. The extensive preclinical and clinical development programs demonstrated its mechanisms of action via anti-inflammatory and immunosuppressive effects. The drug proved to be efficacious in treating the signs and symptoms of RA. However, the observed sideeffects and risk profile of tofacitinib are similar to those of several existing antirheumatic agents with cytopenias, elevated levels of liver function enzymes, increased total cholesterol levels, with increase in LDL typically exceeding those for HDL, and increased risk for infections including serious and opportunistic infections. At higher doses, tofacitinib treatment was associated with anemia, which is thought to be linked to inhibition of JAK2.

While the pan JAK inhibitor tofacitinib has shown an early onset of action and longterm efficacy in RA as mono therapy and in combination with background conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) therapy, dose levels were limited by side effects potentially mediated by its effect on JAK 2 and JAK 3. This highlights the need for more selective and targeted therapies with improved immunomodulatory and hematologic effects.

JAK1 is thought to be an integral part of RA pathogenesis due its role in transmitting inflammatory cytokine signaling. Hence, targeted inhibition of JAK1 has great potential for the treatment of RA with an improved safety and side effect profile.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van filgotinib op de lange termijn bij proefpersonen die één van de bovenliggende onderzoeken naar filgotinib bij RA hebben voltooid.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Het evalueren van de werkzaamheid van filgotinib op de lange termijn bij proefpersonen met RA
- * Het evalueren van de langetermijneffecten van filgotinib op door proefpersonen gemelde resultaten, zoals invaliditeit, vermoeidheid en kwaliteit van leven.

De verkennende doelstelling van dit onderzoek is:

- * Het karakteriseren van de associatie van gastheergenetica en andere markers met de ernst van de ziekte, de ziekte progressie en de reactie op de behandeling met filgotinib bij proefpersonen met RA

Onderzoekopzet

Dit zal een dosis geblindeerd, lange termijn uitbreidingsonderzoek (LTE) naar de veiligheid en werkzaamheid van filgotinib bij proefpersonen met RA zijn. Proefpersonen kunnen in het onderzoek worden opgenomen nadat ze één van de 2 bovenliggende RA-onderzoeken (GS US 417 0301 of GS-US-417-0302) hebben voltooid.

Het bezoek voor dag -1 in dit onderzoek zal worden uitgevoerd bij het laatste bezoek in het bovenliggende protocol (bezoek in week 52 voor GS-US-417-0301, bezoek in week 24 voor GS-US-417-0302) of binnen 4 weken na het laatste onderzoeksbezoek in het bovenliggende protocol.

De inname van de eerste dosis van het LTE-onderzoeksgeneesmiddel door de proefpersoon is bepalend voor de eerste dag van deelname aan de LTE en dient niet vroeger plaats te vinden dan de dag na het laatste bezoek in het bovenliggende protocol. De proefpersoon kan echter op dag -1 (dezelfde dag als het laatste bezoek in het bovenliggende protocol) toestemming geven, bevestiging van geschiktheid krijgen en onderzoeksgeneesmiddel ontvangen voor het begin van het LTE-onderzoek op dag 1.

Proefpersonen zullen voorafgaand aan enige uitgevoerde procedure of test het toestemmingsformulier voor het LTE-onderzoek bestuderen en ondertekenen. Nadat geschiktheid voor het onderzoek bevestigd is, zal de proefpersoon op geblindeerde wijze worden toegewezen aan een van de twee dosisgroepen voor filgotinib.

Proefpersonen die bij het laatste bezoek in het bovenliggende onderzoek

geblindeerd filgotinib ontvingen, gaan door met dezelfde dosis filgotinib, op geblindeerde wijze (eenmaal daags 100 mg of 200 mg). Proefpersonen die adalimumab (GS-US-417-0301) of placebo (GS-US-417-0302) ontvingen bij het laatste bezoek in het bovenliggende onderzoek, zullen op dag -1 van de LTE in een verhouding 1:1 op geblindeerde wijze worden opnieuw gerandomiseerd naar eenmaal daags 100 mg of 200 mg.

Proefpersonen uit het onderzoek GS-US-417-0301 die het onderzoek voltooiden na een overstap naar de standaardzorg, komen niet in aanmerking voor het LTE-onderzoek.

Proefpersonen uit het onderzoek GS-US-417-0302 die de behandeling met het geblindeerde onderzoeksgeneesmiddel beëindigden vanwege een inadequate reactie van hun RA en alle onderzoeksbezoeken aflegden, komen in aanmerking voor de LTE en zullen op dag -1 van de LTE in een verhouding 1:1 op geblindeerde wijze worden opnieuw gerandomiseerd naar eenmaal daags 100 mg of 200 mg.

* Proefpersonen zullen filgotinib ontvangen gedurende maximaal 3 jaar, tot filgotinib in de handel komt of tot Gilead Sciences de klinische ontwikkeling van filgotinib stopzet, dat wat het eerst plaatsvindt.

* Alle proefpersonen kunnen de stabiele dosis van toegestane csDMARD(*s) voortzetten zoals aangegeven in het bovenliggende protocol.

Alle proefpersonen die op dag -1 van de LTE worden opnieuw gerandomiseerd, zullen worden gestratificeerd op geografische regio en bovenliggend onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Filgotinib 200 mg eenmaal daags (QD) oraal Filgotinib 100 mg eenmaal daags (QD) oraal

Inschatting van belasting en risico

VAAK VOORKOMENDE BIJWERKINGEN FILGOTINIB

INFECTIES

Geneesmiddelen die uw immuunsysteem beïnvloeden kunnen het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden, verminderen. Het is mogelijk dat uw vermogen om infecties te bestrijden, verzwakt is tijdens het innemen van filgotinib. In onderzoeken bij patiënten met RA en CD waren er meer infecties bij mensen die filgotinib namen in vergelijking met zij die een placebo namen. Pneumonie (longontsteking) werd geïdentificeerd als een bijwerking van filgotinib op basis van onderzoeken bij mensen met RA en CD. Er werden ernstige infecties die tot ziekenhuisopname hebben geleid en 3 gevallen van overlijden gemeld. Globaal gezien hebben minder dan 3% van de patiënten die filgotinib namen, een ernstige infectie van om het even welk type ontwikkeld.

Neutrofielen zijn een type van bloedcellen die infecties helpen bestrijden. Het aantal neutrofielen was lager in het bloed van patiënten met RA die filgotinib kregen, echter slechts 1,5% van deze patiënten hadden een ernstige daling van neutrofielen. Andere types infectiebestrijdende cellen in het bloed waren niet aangetast.

MANNELIJKE ONVRUCHTBAARHEID

Filgotinib veroorzaakte schade aan de testes (testikels) bij mannelijke ratten en honden. Bij deze dieren veroorzaakte filgotinib aantasting en verlies van de cellen die sperma aanmaken, wat minder sperma of het ophouden van spermaproductie tot gevolg had. Als gevolg daarvan veroorzaakte filgotinib onvruchtbaarheid bij mannelijke ratten (onvermogen om een vrouwelijke rat zwanger te maken).

Schade aan de testes bij ratten en honden werd gezien bij dosissen die slechts een beetje hoger lagen dan de dosissen die gepland zijn om aan de mensen in deze studie te geven. Terwijl de spermatellingen bij ratten en honden stegen nadat filgotinib werd gestopt, bleven ze bij deze dosissen laag en keerden ze niet terug naar de normale waard. Bij de hoogste dosissen die getest werden bij ratten en honden gingen deze bijwerkingen niet weg. Deze bijwerkingen werden niet gezien in de testes van ratten en honden wanneer een dosis werd gegeven die gelijkwaardig was aan de dosis van 200 mg daags bij mensen.

Op basis van de resultaten bij mannelijke ratten en honden is er een risico dat mannen behandeld met filgotinib een verminderde spermaproductie hebben en mogelijk tijdelijk of permanent onvruchtbaar worden (onvermogen om een vrouw zwanger te maken). Er zal een bijkomende studie worden uitgevoerd bij mannen met RA om het effect van filgotinib op de spermaproductie te meten. Tot de resultaten van die studie beschikbaar zijn, blijft het langetermijneffect van filgotinib op de spermaproductie bij mensen ongekend. Neem niet deel aan deze studie vooraleer u het risico van verminderde vruchtbaarheid (een lagere kans om een vrouw zwanger te maken) of onvruchtbaarheid (onvermogen om een vrouw zwanger te maken) begrijpt en aanvaardt. Deze bijwerking kan mogelijk blijven nadat u de studie hebt verlaten* ze kan permanent zijn.

AANGEBOREN AFWIJKINGEN

Een behandeling met filgotinib veroorzaakte misvormingen (aangeboren afwijkingen) van de beenderen en interne organen bij foetussen (ongeboren baby's) van zwangere ratten en konijnen. Deze aangeboren afwijkingen kwamen voor bij dosissen van filgotinib die gelijkwaardig waren aan deze die gepland waren om aan mensen te geven. Er werden ook andere effecten waargenomen, zoals een verhoogd aantal miskramen en een lager lichaamsgewicht van de foetus.

Op basis van deze dierengegevens kan filgotinib aangeboren afwijkingen veroorzaken bij mensen. Neem niet deel aan deze studie vooraleer u het risico begrijpt en aanvaardt en bereid bent om de juiste maatregelen te nemen om

zwangerschap te vermijden. Om aan deze studie deel te kunnen nemen is een hoogst doeltreffende anticonceptie noodzakelijk, voor zowel mannen als vrouwen. Anticonceptie moet ook overwogen worden voor vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers* uw onderzoeksarts kan details verstrekken over aanbevolen methodes van anticonceptie. Als u van plan bent om zwanger te worden in de toekomst, dan moet u dit bespreken met uw onderzoeksarts voordat u met de studie begint.

OVERIGE EFFECTEN

Verhoogde cholesterol, inclusief bepaalde types van zowel goede als slechte cholesterol werd gezien bij mensen die filgotinib namen, maar het belang van deze bevindingen is nog niet gekend. Een lichte verhoging van creatinine (wat een maat is voor de goede werking van de nieren) werd gezien in studies bij RApatiënten. De totale creatinineniveaus bleven evenwel binnen de normale grenzen.

Zoals met elk geneesmiddel zijn er ongekende risico*s in het spel, aangezien slechts een beperkt aantal mensen dit geneesmiddel namen en nog niet alle bijwerkingen en risico's van het nemen van dit geneesmiddel gekend zijn. In de toekomst zouden ernstigere en/of langdurige bijwerkingen kunnen voorkomen, inclusief allergische reacties. Ook zouden de hier beschreven risico's of ongemakken vaker kunnen voorkomen of ernstiger kunnen zijn dan deze die eerder zijn waargenomen. Uw gezondheid zal gecontroleerd worden door uw onderzoeksarts bij elk bezoek tijdens de studie en men zal u vragen om alle veranderingen of problemen die u hebt opgemerkt, te melden.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Flowers building, Granta Park -
Foster City CB21 6GT
GB

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Flowers building, Granta Park -
Foster City CB21 6GT
GB

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) Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen die naar het oordeel van de onderzoeker baat kunnen hebben bij filgotinib EN een door Gilead gesponsord bovenliggend onderzoek naar filgotinib bij RA hebben voltooid, zoals hieronder beschreven:
 - a) Proefpersonen die GS-US-417-0301 of GS-US-417-0302 hebben voltooid met het onderzoeksgeneesmiddel OF
 - b) Proefpersonen die GS-US-417-0302 voltooiden met behandeling in standaardzorg vanwege non-responderstatus van RA
- 2) Vruchtbare vrouwen dienen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel in de LTE een negatieve zwangerschapstest voor te leggen;
- 3) Vrouwen die borstvoeding geven dienen akkoord te gaan met het stoppen van het geven van borstvoeding op Dag-1 en voor de duur van het onderzoek.
- 4) Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die heteroseksueel actief zijn, dienen akkoord te gaan met het gebruik van in het protocol goedgekeurde anticonceptiemethoden.
- 5) Proefpersonen die medicatie ontvangen die door het protocol zijn toegestaan, moeten op een stabiele dosis zitten (gedefinieerd als geen verandering in de voorschrijving) binnen 7 dagen of 5 halflevens (welke er langer is) vooraf aan de eerste toediening van de LTE studie medicatie op Dag 1, zo veel als mogelijk.
- 6) Proefpersonen, wie voldoen aan de interruptie van studie medicatie criteria op Dag 1, komen in aanmerking om deel te nemen aan de LTE, maar kunnen pas starten met de studie medicatie als dat medisch gezien goedgekeurd is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Diagnose van een auto-immuun- of inflammatoire gewrichtsaandoening anders dan RA, die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon aan risico kan blootstellen bij

deelname aan het onderzoek of de beoordelingen/gegevensinterpretatie van het onderzoek kan verstoren;

2) Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel of de bestanddelen ervan.

3) Enige medische toestand (inclusief maar niet beperkt tot hart- of longziekte, alcoholmisbruik of drugsgebruik), die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon aan risico kan blootstellen bij deelname aan het onderzoek of de beoordelingen/gegevensinterpretatie van het onderzoek kan verstoren.

4) Een voorgeschiedenis van een geïnfecteerde gewrichtsprothese of ander geïmplantiseerd apparaat met behoud van de prothese of apparaat in situ.

5) Toediening van een levend/verzwakt vaccin binnen 30 dagen voor Dag 1.

6) Op dit moment aan een therapie voor chronische infectie (zoals pneumocystis, cytomegalovirus, herpes zoster, en atypische mycobacteria)

7) Voorgeschiedenis van een uitgezaaide/gecompliceerde herpes zoster infectie (betrokkenheid van meerdere huid plekken, zoster ophthalmicus, betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel of pijn na een doorgemaakte herpes zoster infectie)

8) Elke aandoening of omstandigheid die in de mening van de onderzoeker of de Sponsor dat het onzeker maakt dat een proefpersoon de studie afmaakt of zich gaat houden aan de voorwaarden en procedures van het onderzoek

9) Het gebruik van verboden medicatie zoals is benoemd in het protocol.

10) Proefpersonen die voldoen aan de criteria zoals benoemd in het protocol voor stopzetting van studiedeelname

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Filgotinib
Generieke naam:	Filgotinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)

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

EUCTR2016-003630-25-NL

NCT03025308

NL61321.044.17