

Een gerandomiseerd, dubbelblind, met placebo en adalimumab gecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van filgotinib bij proefpersonen met actieve artritis psoriatica die behandelingsnaïef zijn voor biologische DMARD-behandeling

Gepubliceerd: 01-10-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:* Het beoordelen van het effect van filgotinib in vergelijking met placebo bij actieve psoriatische artritis (PsA) zoals beoordeeld aan de hand van de respons van 20% verbetering van het American College...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Pees-, ligament- en kraakbeenaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49695

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PENGUIN-1

Aandoening

- Pees-, ligament- en kraakbeenaandoeningen

Synoniemen aandoening

Artritis psoriatica, PsA

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: arthritis psoriatica, PsA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

De veiligheid wordt beoordeeld door de documentatie van AE's, lichamelijke onderzoeken, vitale parameters en klinische laboratoriumparameters op specifieke tijdstippen tijdens het onderzoek.

Werkzaamheid:

Het primaire eindpunt is de ACR20-respons in week 12.

Farmacokinetiek:

Plasmaconcentraties van filgotinib en de primaire metaboliet (GS-829845) worden geanalyseerd.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

De belangrijkste secundaire eindpunten omvatten:

* ACR50-respons in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in HAQ-DI in week 12

* Verandering ten opzichte van de baseline in SF-36v2 fysieke

componentsamenvatting (PCS) in week 16

* Verandering ten opzichte van de baseline in LEI in week 16, bij proefpersonen

met enthesitis bij baseline

* Verbetering van 75% in de respons op de Psoriasisgebied en ernstindex

(PASI75) in week 16, bij proefpersonen met psoriasis die * 3% van het BSA

bedekt bij baseline

* MDA-respons in week 16

* Verandering ten opzichte van de baseline in de FACIT-Fatigue totaalscore in

week 16

* Verandering ten opzichte van de baseline in LDI in week 16, bij proefpersonen

met dactylitis bij baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie zal een experimenteel medicijn genaamd filgotinib testen voor de behandeling van PsA. PsA is een ziekte waarbij het immuunsysteem van het lichaam zijn eigen gewrichten aanvalt en gewrichtspijn, zwelling en huidontsteking of laesies veroorzaakt.

Filgotinib is momenteel niet goedgekeurd voor de behandeling van welke aandoening dan ook. Het wordt onderzocht bij mensen met reumatoïde artritis (RA), inflammatoire darmaandoeningen waaronder colitis ulcerosa (UC) en de ziekte van Crohn (CD) en andere ontstekingsziekten waarbij gewrichten, wervelkolom, ogen en nieren betrokken zijn.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

* Het beoordelen van het effect van filgotinib in vergelijking met placebo bij actieve psoriatische artritis (PsA) zoals beoordeeld aan de hand van de respons van 20% verbetering van het American College of Rheumatology (ACR20) in week 12

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Het beoordelen van het effect van filgotinib op de kerndomeinen van PsA, zoals beoordeeld door minimale ziekteactiviteit (MDA) en zeer lage ziekteactiviteit (VLDA), ACR-responsen, Psoriasisgebied en ernstindex, waaronder lichaamsoppervlakte (PASI, inclusief BSA) respons, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index en Leeds Enthesitis Index (SPARCC Enthesitis Index en LEI), Leeds Dactylitis Index (LDI), Activiteitsscore voor psoriatische artritis (PASDAS), Ziekteactiviteitsindex voor psoriatische artritis (DAPSA), Gemodificeerde ernstindex voor nagelpsoriasis (mNAPSI) en de Algemene beoordeling door de arts van psoriasis (PhGAP)
- * Het beoordelen van het effect van filgotinib op de lichamelijke functie bij actieve PsA, zoals beoordeeld aan de hand van de Vragenlijst over gezondheidsbeoordeling - Invaliditeitsindex (HAQ-DI)
- * Het beoordelen van het effect van filgotinib op vermoeidheid en kwaliteit van leven bij actieve PsA zoals beoordeeld aan de hand van de Functionele beoordeling van chronische-ziektetherapie - Vermoeidheidsschaal (FACIT-Fatigue), 36-item korte Gezondheidsvragenlijst Versie 2 (SF 36v2) en 12-item Psoriatische artritis-impact van de ziekte (PSaID 12)
- * Het beoordelen van de werkzaamheid van filgotinib versus adalimumab bij actieve PsA, zoals beoordeeld aan de hand van ACR20-respons
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van filgotinib

Zie sectie 2 van het protocol voor volledige lijst met onderzoeksdoelstellingen

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit twee delen, het hoofdonderzoek: screening tot en met week 16 en de langetermijnverlenging (LTE): vanaf week 16 gedurende 2 jaar.

Nadat alle proefpersonen het bezoek van week 16 hebben voltooid of het onderzoek permanent hebben stopgezet vóór week 16, worden de behandelingstoewijzingen alleen voor de sponsor gedeblindeerd. De proefpersonen en onderzoekers blijven geblindeerd voor de toewijzing op individueel niveau.

Deel 1 * Hoofdonderzoek (screening tot en met week 16):

Er worden ongeveer 854 proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 2:2:1:2 naar een van 4 doseringsgroepen, zoals uiteengezet onder het kopje Interventie.

Randomisatie wordt gestratificeerd volgens geografische regio en gelijktijdig gebruik van csDMARD('s) en/of apremilast bij de randomisatie (ja of nee).

Het is proefpersonen toegestaan, maar niet verplicht, om door te gaan met stabiele doses achtergrond-csDMARD('s), apremilast en/of NSAID's. Alles moet in het werk worden gesteld om tot en met het einde van het bezoek in week 16 een stabiele achtergrondsbehandeling van PsA te handhaven. Instructies voor noodbehandeling staan beschreven in sectie 5.4 van het protocol.

Deel 2 * LTE (na het bezoek in week 16 gedurende 2 jaar):

Na voltooiing van het hoofdonderzoek zullen proefpersonen die het onderzoeksgeneesmiddel niet definitief hebben stopgezet, als volgt verder gaan met de LTE:

- * Degenen die aan de filgotinib-groepen werden toegewezen, blijven dezelfde toewijzingen van het onderzoeksgeneesmiddel volgen
- * Degenen die werden toegewezen aan de placebo- of actieve comparatorgroepen worden 1:1 op geblindeerde wijze toegewezen aan filgotinib 200 mg of 100 mg eenmaal daags

Stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel:

Gedurende de eerste 16 weken van deelname aan het onderzoek moeten proefpersonen die het onderzoeksgeneesmiddel om welke reden dan ook tijdelijk onderbreken of permanent stopzetten, doorgaan met onderzoeksbezoeken en -beoordelingen tot en met het bezoek van week 16, volgens sectie 3.5 van het protocol tenzij de proefpersoon de toestemming intrekt, onbereikbaar is voor opvolging en/of voortzetting van de deelname aan het onderzoek medisch gecontra-indiceerd is, naar het oordeel van de onderzoeker. Overwegingen voor onderbreken en stopzetten van het onderzoeksgeneesmiddel staan beschreven in sectie 3.5 van het protocol. Alle proefpersonen die het onderzoeksgeneesmiddel permanent stopzetten, moeten de standaardbehandeling blijven ontvangen voor hun PsA, inclusief aanvullende behandelingen, indien nodig.

In geselecteerde centra, wanneer en waar beschikbaar, kunnen proefpersonen toestemming geven om deel te nemen aan een optioneel subonderzoek voor een huisbiopsie, uitgevoerd om het effect van filgotinib op psoriatische huidaandoeningen te beoordelen. Monsternamen worden in een aparte handleiding beschreven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Doseringsgroepen in het hoofdonderzoek: > Filgotinib 200 mg groep: filgotinib 200 mg eenmaal daags + bij filgotinib passend placebo (placebo to match, PTM) 100 mg eenmaal daags + PTM adalimumab subcutane (SC) injectie eenmaal per twee weken (q2w) > Filgotinib 100 mg groep: PTM filgotinib 200 mg eenmaal daags + filgotinib 100 mg eenmaal daags + PTM adalimumab SC-injectie q2w > Groep met actieve comparator: PTM filgotinib 200 mg eenmaal daags + PTM filgotinib 100 mg eenmaal daags + adalimumab 40 mg SC-injectie q2w > Placebogecontroleerde groep: PTM filgotinib 200 mg eenmaal daags + PTM filgotinib 100 mg eenmaal daags + PTM adalimumab SC-injectie q2w OPMERKING: Alle proefpersonen stoppen met adalimumab/PTM-injecties bij het bezoek in week 16 (de laatste injecties moeten in ongeveer week 14 zijn). Doseringsgroepen in de LTE: > Filgotinib 200 mg groep: filgotinib 200 mg eenmaal daags + PTM filgotinib 100 mg eenmaal daags > Filgotinib 100 mg groep: PTM filgotinib 200 mg eenmaal daags + filgotinib 100 mg eenmaal daags

Inschatting van belasting en risico

Aanvullende informatie over filgotinib

De volgende veranderingen in bloedtestresultaten werden waargenomen bij mensen met reumatoïde artritis (RA) die filgotinib gebruikten; het is momenteel echter niet bekend of ze werden veroorzaakt door het medicijn:

- * Verhoogd creatinine. Gemiddeld bleven de waarden binnen het normale bereik, hoewel ze toenamen vanaf het moment dat filgotinib werd gestart.
- * Toename van (goed en slecht) vet in het bloed. De verhouding tussen slecht en goed vet in het bloed was over het algemeen ongewijzigd. De veranderingen in vet in het bloed werden gezien binnen de eerste 12 weken na inname van filgotinib en veranderden daarna niet veel.

In een fase 2-onderzoek onder proefpersonen met artritis psoriatica die gedurende maximaal 16 weken 200 mg filgotinib eenmaal daags kregen, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen verkoudheid, verhoogd vetgehalte in het bloed en verhoogd niveau van het enzym gammaglutamyl. transferase in het bloed. Het enzym is normaal gesproken aanwezig in veel organen door het lichaam, met het hoogste niveau in de lever. Het lichaam kan het afgeven als reactie op schade of ziekte, voornamelijk aan de lever of de galwegen. In deze studie had één proefpersoon die filgotinib kreeg een ernstige bijwerking van longontsteking en stierf.

Andere mogelijke risico's tijdens het gebruik van filgotinib:

- Infecties, waaronder ernstige infecties (sommige met fatale afloop).
- Tuberculose wordt vaker gezien bij mensen met een verzwakt immuunsysteem.
- Bepaalde soorten vaccins mogen vóór en tijdens de behandeling met filgotinib niet worden gegeven. De onderzoeksarts zal dit met de patiënt bespreken.
- Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, kunnen het risico op kanker verhogen. Het is momenteel niet mogelijk om te weten of het gebruik van filgotinib het risico op kanker verhoogt.

Enkele nadelige effecten werden waargenomen bij dieren en worden hieronder samengevat:

Behandeling met filgotinib veroorzaakte misvormingen (geboortefwijkingen) van het bot en de inwendige organen bij de foetussen van drachtige ratten en konijnen. Deze geboortefwijkingen deden zich voor bij doses die bloedspiegels van filgotinib opleverden die vergelijkbaar waren met de bloedspiegels van de geplande doses bij deelnemers aan deze studie. Er werden ook andere effecten waargenomen, waaronder toegenomen zwangerschapsverlies en verminderd foetaal lichaamsgewicht.

Op basis van deze gegevens bij dieren kan filgotinib bij mensen geboortefwijkingen veroorzaken. Om deel te nemen aan deze studie is zeer effectieve anticonceptie vereist voor zowel mannen als vrouwen. Anticonceptie moet ook worden overwogen voor vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers.

Filgotinib veroorzaakte schade aan de testikels van mannelijke ratten en honden. Bij deze dieren veroorzaakte filgotinib verslechtering en verlies van

cellen die sperma maken, waardoor er minder sperma of geen sperma werd geproduceerd. Als gevolg hiervan zorgde filgotinib ervoor dat mannelijke ratten onvruchtbaar werden.

Schade aan de testes bij ratten en honden werd waargenomen bij doses die bloedspiegels van filgotinib opleverden die iets hoger waren dan de bloedspiegels die werden geproduceerd door de geplande doses bij deelnemers aan deze studie. Bij deze doses, terwijl het aantal zaadcellen bij ratten en honden toenam nadat filgotinib was gestopt, bleven ze over het algemeen laag en keerden niet terug naar normaal. Bij de hoogste doses die bij mannelijke ratten en honden werden getest, gingen deze bijwerkingen niet weg. Deze bijwerkingen werden niet waargenomen in de testes van ratten en honden wanneer deze dieren een dosis kregen die bloedspiegels van filgotinib produceert die vergelijkbaar zijn met die van de dagelijkse dosis van 200 mg bij mensen.

Op basis van de resultaten bij mannelijke ratten en honden is er een risico dat mannen die met filgotinib worden behandeld, een verminderde spermaproductie hebben en tijdelijk of permanent onvruchtbaar kunnen worden. Er lopen twee aanvullende afzonderlijke onderzoeken bij mannen om het effect van filgotinib op de spermaproductie te meten. Tot de resultaten van die studie beschikbaar zijn, is het langetermijneffect van filgotinib op de spermaproductie bij mensen onbekend.

Zoals bij elk medicijn, zijn er onbekende risico's aan verbonden, aangezien slechts een beperkt aantal mensen dit medicijn heeft gebruikt en niet alle bijwerkingen of risico's van het gebruik van dit medicijn bekend zijn. In de toekomst kunnen er meer ernstige en / of langdurige bijwerkingen optreden, waaronder allergische reacties. Ook kunnen de hier beschreven risico's of ongemakken vaker voorkomen of ernstiger zijn dan voorheen.

Aanvullende informatie over adalimumab (HUMIRA®):

Enkele zeldzame, maar mogelijk ernstige of levensbedreigende voorvallen die worden waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruiken, zijn onder meer:

- * Infecties van de hersenen en de beschermende membranen die de hersenen bedekken
- * Opportunistische infecties (zeldzame infecties die alleen voorkomen bij personen met een verzwakt immuunsysteem)
- * Tuberculose
- * Kanker
- * Beroerte
- * Myocardinfarct
- * Aritmie
- * Hartfalen
- * Aorta-aneurisme
- * Longembolie
- * Reactie op de injectieplaats (bijv. Zwelling, jeuk, prikkelend gevoel,

gevoeligheid)

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA94404
US

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)

- * Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 18-75 jaar oud (19-75 jaar oud in centra in de Republiek Korea, 20-75 jaar oud in de centra in Japan en Taiwan) op de dag van ondertekening van de eerste geïnformeerde toestemming
- * Voldoen aan classificatiecriteria voor psoriatische artritis (CASPAR) en een

voorgeschiedenis hebben die consistent is met PsA * 6 maanden bij screening

* Hebben actieve PsA, gedefinieerd als * 3 gezwollen gewrichten (uit 66 gezwollen gewrichten [SJC]) en * 3 gevoelige gewrichten (uit 68 gevoelige gewrichten [TJC]) bij de screening en op dag 1; deze kunnen al dan niet dezelfde gewrichten zijn bij de screening en op dag 1

* Moeten een gedocumenteerde voorgeschiedenis of actieve tekenen hebben van ten minste een van de volgende bij de screening:

a) Plaque psoriasis

b) Nagelveranderingen toegeschreven aan psoriasis

* Onvoldoende respons of intolerantie hebben gehad voor * 1 csDMARD, apremilast en/of NSAID, toegediend in de loop van * 12 weken vóór de behandeling van PsA, volgens lokale richtlijnen/zorgstandaard

* Als de csDMARD('s) tijdens het onderzoek worden voortgezet, mogen proefpersonen maximaal slechts 2 van de geneesmiddelen gebruiken zoals uiteengezet in sectie 4.2 en moet deze behandeling gedurende * 12 opeenvolgende weken voorafgaand aan de screening hebben gebruikt, met een stabiele dosis en toedieningsweg (gedefinieerd als geen verandering in voorschrift) gedurende * 4 weken vóór dag 1

* Gelijktijdige NSAID's of corticosteroïden zijn toegestaan zoals gespecificeerd in secties 4.2 en 4.3 van het protocol.

Voor een volledige lijst van inclusiecriteria van het onderzoek, zie sectie 4.2 in het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Eerdere behandeling van PsA of psoriasis met een bioDMARD

* Eerdere blootstelling aan een JAK-remmer > 2 doses

* Een actieve/recente infectie, zoals gespecificeerd in de sectie 4.3

* Een chronische en/of ongecontroleerde medische aandoening waardoor de proefpersoon een verhoogd risico kan hebben tijdens deelname aan het onderzoek of omstandigheden waardoor een proefpersoon waarschijnlijk of niet in staat is om onderzoeksprocedures en -vereisten te voltooien of na te leven, volgens het oordeel van de onderzoeker

* Een matige tot ernstige actieve musculoskeletale of huidaandoening anders dan PsA of plaque psoriasis die de beoordeling van de onderzoeksparameters zou verstoren, volgens het oordeel van de onderzoeker

OPMERKING: Eerdere voorgeschiedenis van reactieve artritis of axiale spondyloartritis is toegestaan als er documentatie is van verandering in diagnose naar PsA of bijkomende diagnose van PsA

* Een voorgeschiedenis van een inflammatoire artropathie met een aanvang vóór 16 jaar oud

- * Actieve auto-immuunziekte die de beoordeling van onderzoeksparameters zou verstoren of het risico voor de proefpersoon verhoogt door deel te nemen aan het onderzoek (bijv. uveïtis, inflammatoire darmziekte, ongecontroleerde thyreoïditis, systemische vasculitis, transverse myelitis), volgens het oordeel van de onderzoeker
- * Aanwezigheid van extra-articulaire manifestaties die doorgaans worden geassocieerd met reumatoïde artritis (RA), zoals reumatoïde noduli, reumatoïde long of andere tekenen/symptomen, volgens het oordeel van de onderzoeker
- * Zwangerschap of borstvoeding gevende vrouwen
- * Actief drugs- of alcoholmisbruik, volgens het oordeel van de onderzoeker
- * Niet bereid of niet in staat om protocolvereisten te volgen

Voor een volledige lijst van exclusiecriteria van het onderzoek, zie sectie 4.3 in het protocol

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:	7
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adalimumab
Generieke naam:	Humira 40 mg s.c. injectie

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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

EUCTR2019-001996-35-NL

NCT04115748

NL70851.028.20