

Abatacept om B cellen gericht tegen gecitrullineerde eiwitten bij reumatoïde artritis het zwijgen op te leggen

Gepubliceerd: 12-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het onderzoeken van het effect van CTLA4-Ig (abatacept) op het fenotype, transcriptie profiel, B cel receptor gebruik en functionale parameters van B cellen in de circulatie die antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) tot expressie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50283

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASCARA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb,IMI (RTCure project)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abatacept, ACPA, B cellen, Reumatoide artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is het percentage B cellen dat ACPA tot expressie brengt en positief is voor de proliferatie marker Ki-67 in de perifere bloed circulatie van patienten met vroege, ACPA-positieve reumatoide artritis op het tijdstip van 24 weken in de beide behandelingsarmen.

De uitkomstmaat voor de primaire onderzoeksvariabele is de bepaling van het percentage B cellen dat ACPA tot expressie brengt en positief is voor Ki-67 wat bepaald wordt door middel van flow cytometrie.

Secundaire uitkomstmaten

De verandering in ziekteactiviteit (DAS 44) van baseline tot week 24.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

B cellen die antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) tot expressie brengen in patienten met reumatoide arthritis vertonen een geactiveerd snel delend fenotype. Experimentele data laten zien dat ACPA, en B cellen die ACPA tot expressie brengen, actief betrokken zijn bij het ziekteproces van reumatoide arthritis. De huidige studie is gebaseerd op de hypothese dat gerichte interventie met CTLA4-Ig (abatacept) met de bedoeling de T cel hulp aan B cellen te verstoren in vroege, actieve ACPA-positieve reumatoide arthritis het actieve, snel delende fenotype van gecitrullineerde antigeen-specifieke B cellen kan tegenhouden.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van CTLA4-Ig (abatacept) op het fenotype, transcriptie profiel, B cel receptor gebruik en functionale parameters van B cellen in de circulatie die antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) tot expressie brengen in patiënten met vroege, methotrexaat-naïve ACPA-positieve reumatoïde artritis.

Onderzoeksopzet

Open label, gerandomiseerde, single center, twee armen, investigator geïnitieerde, interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd voor de behandeling van 6 maanden met methotrexaat monotherapie (10 > 25 mg 1x per week) of een combinatie therapie van methotrexaat (10 > 25 mg 1x per week) en abatacept (125 mg subcutaan 1x per week), gevolgd door methotrexaat monotherapie (10 > 25 mg 1x per week) in beide groepen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's van deelname zijn gerelateerd aan het aantal studie visites, het donoren van bloed monsters and de vaccinatie tegen tetanus toxoid voordat de studie start. De studie bestaat uit zeven studie visites binnen de periode van 1 jaar (screening visite, tetanus vaccinatie visite, baseline visite (start met studie medicatie), visite 2 (baseline + 12 weken), visite 3 (baseline + 24 weken), visite 4 (baseline + 36 weken), visite 5 (baseline + 48 weken)). Tijdens alle visite's, behalve de tetanus vaccinatie visite, worden de deelnemers participants beoordeeld op ziekteactiviteit en veiligheidsparameters (inclusief een eenmalige verplichte screening op een latente tuberculose infectie en hepatitis voordat de behandeling met abatacept begint). Op baseline en bij alle daarop volgende visites wordt perifeer bloed verzameld om de de primaire, secundaire en exploratory onderzoeksvariabelen te bepalen (voor routine diagnostiek: 20 mL bloed tijdens de screeningsvisite en op baseline tot en met visite 5 (= 6 x 20 mL); voor het bepalen van de eindpunten: 100 mL bloed op baseline tot en met visite 5 (= 5 x 100 mL); het totale bloedvolume voor de gehele studie: 620 mL).

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- een reumatoïde arthritis diagnose hebben volgens de herziene 2010 EULAR/ACR criteria for classificatie van RA
- een positieve test hebben voor de aanwezigheid van anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in serum aangetoond door een routine klinische test.
- een toereikend hematologisch functioneren (ANC * 4000 cellen/ μ L, platelet telling * 150000/ μ L, en hemoglobine * 10 g/dL (overeenkomstig met 6.2 mmol/L)
- serum creatinine concentraties van < 1.5 mg/dl hebben en/of een normale creatinine klaring
- minstens 18 jaar oud
- als een vrouwelijke patiënte in de vruchtbare leeftijd is overeenkomen om: voldoen aan effectieve anti-conceptie maatregelen, toereikende anti-conceptie gebruiken vanaf de laatste menstruatie, toereikende anti-conceptie gebruiken tijdens de studie, een negatieve zwangerschapstest hebben binnen een week na toetreden van de studie
- bereid zijn een booster vaccinatie tegen tetanus toxoid te ontvangen 3-4

weken voor randomisatie

- wilsbekwaam zijn en toestemming verlenen om mee te doen aan de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- in het verleden behandeld zijn met abatacept en/of methotrexaat of een andere csDMARD
- in het verleden behandeld zijn met een kinase inhibitor
- in het verleden behandeld zijn met rituximab of een andere B-cel depleterende stof
- in het verleden behandeld zijn met een biologische DMARD
- intra-articulaire of systemische glucocorticoïde injecties gekregen of behandeld voor een acute RA flare (wat niet onderdeel was van het reguliere behandelplan) binnen vier weken voor randomisatie of behandeling met pijnstillers anders dan degene die geaccepteerd zijn bij de onderzoeker voor verdooving (e.g. paracetamol, codeïne, tramadol)
- * negatieve test voor anti citrullinated protein antibodies (ACPA)
- * contra-indicaties voor een booster vaccinatie tegen tetanus toxoid voor randomisatie in de behandel armen; als een patient de booster vaccinatie weigert maar een detecteerbaar aantal tetanus toxoid-specifieke B cellen in de bloedcirculatie heeft voor de baseline visite mag de patient toch deelnemen aan de studie als de onderzoeker dit goedkeurt.
- * evidence of any other major chronic inflammatory disease (i.e. psoriasis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis or inflammatory bowel disease)
- * evidence of poorly controlled diabetes, history of clinically significant pulmonary disease including interstitial lung disease or methotrexate-induced lung disease, poorly controlled asthma or a history of severe life-threatening asthma attacks, history of active tuberculosis, history of latent tuberculosis without adequate medical treatment, liver cirrhosis or fibrosis, significant active infection or any underlying diseases that could predispose the subject to infections
- * liver function abnormality (total bilirubin * 1.5 x the upper limit of normal range, AST, ALT * 3 x upper limit of normal range)
- * concurrent treatment with an experimental drug or who has participated in another clinical trial with an investigational drug within 30 days prior to study entry
- * pre-existing sensory or motor polyneuropathy * Grade 2 according to NCI CTC
- * past or current history of neoplasms, except for curatively treated non-melanoma skin cancer, adequately treated in situ carcinoma of the cervix or another cancer curatively treated and with no evidence of disease for at least 10 years
- * significant cardiac disease, cardiac arrhythmia (Lown Grade * III), uncontrolled hypertension or recent history of myocardial ischemia

* Pregnant or nursing women

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-05-2018
Aantal proefpersonen:	46
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2017-002878-38-NL
CCMO	NL62584.058.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-04-2022
Totaal aantal deelnemers: 46