

Het remmen van Janus kinases door filgotinib om B cellen gericht tegen gecitrullineerde eiwitten bij reumatoïde artritis tot rust te brengen

Gepubliceerd: 14-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het onderzoeken van het effect van Filgotinib op het fenotype, B cel receptor (BCR) gebruik en functionale parameters van B cellen in de circulatie die antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) tot expressie brengen in patiënten met medium-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53878

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JAKAR

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Gilead Sciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACPA, B cellen, Filgotinib, Rheumatoide artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primare uitkomstvariabele is de verandering in de frequentie van ACPA-expressing B cells die ACPA-IgG uitscheiden in ex-vivo PBMC kweken na 24 weken vergelijkend tussen twee behandelarmen.

Secundaire uitkomstmaten

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

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

B cellen die antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) tot expressie brengen in patiënten met reumatoide artritis 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 artritis. De huidige studie is gebaseerd op de hypothese dat gerichte interventie met filgotinib met de bedoeling de T cel hulp aan B cellen te verstoren in vroege, actieve ACPA-positieve reumatoide artritis het actieve, snel delende fenotype van gecitrullineerde antigeen-specifieke B cellen kan tegenhouden.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van Filgotinib op het fenotype, B cel receptor (BCR) gebruik en functionale parameters van B cellen in de circulatie die antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) tot expressie brengen in patiënten met medium-dose methotrexaat ACPA-positieve reumatoide artritis patiënten.

Onderzoekopzet

Open label, gerandomiseerde, single center, twee armen, investigator

geïnitieerde, interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden gerandomiseerd voor de behandeling van 24 weken een combinatie therapie van adalimumab (40 mg subcutaan 1x pw) met methotrexaat (7.5-15 mg 1x per week) of combinatietherapie van filgotinib (200 mg subcutaan 1x per dag) voor 24 weken met methotrexaat (7.5-15 mg 1x per week).

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's van deelname zijn gerelateerd aan het aantal studie visites, het afnemen van bloed samples. De studie bestaat uit 4 studie visites binnen de periode van 24 weken (screening visite, baseline visite (start met studie medicatie), visite 2 (baseline+ 12 weken), visite 3 (baseline+ 24 weken)). Tijdens alle visite's worden de deelnemers beoordeeld op ziekteactiviteit en veiligheidsparameters (inclusief een eenmalige verplichte screening op een latente tuberculose infectie en hepatitis voordat de behandeling 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 3 (= 3 x 20 ml); voor het bepalen van de eindpunten: 110 ml bloed op baseline tot en met visite 3 (= 3 x 110 ml); het totale bloedvolume voor de gehele studie: 390ml).

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)

- gediagnosticeerd zijn met RA en voldoen aan de revised 2010 EULAR/ACR criteria for RA classificatie voordat met first-lijn behandeling wordt gestart.
- een positieve test hebben voor aanwezigheid van anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in het serum met een waarde van tenminste 200 U/ml (conform routinematig klinisch onderzoek).
- gemiddeld tot hoge ziekteactiviteit hebben conform gewrichtsscore onderzoek (DAS28) ≥ 3.2 of, correspondingly, een SDAI score van > 11 .
- MTX therapie op een maximaal tolereerbare dosis 1x per week gehad hebben voor tenminste 1 maand; aanvullende therapie met glucocorticoiden is toegestaan als dit een stabiele dosis van ≤ 7.5 mg prednisolon of vergelijkbaars is geweest binnen 30 dagen voor inclusie in de studie.
- een adequate hematologische functie (ANC ≥ 4000 cells/ μ L, platelet count ≥ 150000 / μ L, en haemoglobine ≥ 10 g/dL (corresponding to 6.2 mmol/L)
- serum kreatinine klaring van >15 ml/min
- 18 jaar of ouder
- vrouwelijke deelnemer met kinderwens: overeenstemming om effectieve anticonceptie maatregelen te nemen en adequate anticonceptie te gebruiken gedurende de studie.
- bereid zijn om voor studiedeelname gescreend te worden voor een latente tuberculose infectie middels een thorax-foto, mantoux test well en een serologische screening for chronische virale hepatitis. Als alternatief voor de Mantoux test volstaat ook een IFNg-gamma release assay voor het opsporen van een latente tuberculose infectie.
- in staat zijn en bereidwillig zijn om geschreven informed consent te geven voor insluiting in de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- in het verleden behandeld met rituximab or andere b-cel depleterende stof
- in het verleden behandeld met een biologische DMARD (behalve rituximab) of een csDMARD in de 3 maanden voorafgaande aan de inclusie in de studie
- intra-articulaire of systemische glucocorticoid injecties gekregen binnen 30 dagen voor inclusie in de studie of behandeling met pijnstillers anders dan degene die geaccepteerd zijn bij de onderzoeker voor verdoving (bv paracetamol, codeïne, tramadol).
- *negatieve test voor anti citrullinated protein antibodies (ACPA)
- patient in klinische remissie is, volgens DAS26 ≤ 2.6 of een sDAI ≤ 3.3
- aanwijzingen zijn een medische aandoening waarvoor een contraindicatie bestaat voor een TNF-a remmer of een JAK remmer, conform de meest recente SPC's van adalimumab en/of Filgotinib.
- leverfunctiestoornissen (AST en/of ALT ≥ 3 x bovenlimiet van de normaalwaarden)
- gelijktijdig wordt behandeld met een experimenteel geneesmiddel of heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek
- een vroegere of huidige voorgeschiedenis van solide of hematologische neoplasma's heeft, met uitzondering van curatief behandelde niet-melanoom huidkanker, adequaat behandeld in situ carcinoom van de baarmoederhals of een andere kanker die curatief is behandeld en waarbij gedurende ten minste 10 jaar geen tekenen van ziekte zijn gevonden
- zwangerschap or borstvoedinggevend
- vrouwelijk geslacht en niet bereid om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 06-03-2023
Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2023
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	EUCTR2021-006007-15-NL
CCMO	NL79681.058.21
Ander register	pending