

Een internationale gerandomiseerde open label studie waarbij een op rituximab gebaseerde de behandeling vergeleken wordt met hun standaard behandeling met cyclofosfamide/azathioprine bij de behandeling van patiënten met actieve gegeneraliseerde ANCA geassocieerde vasculitis

Gepubliceerd: 14-08-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

Betere behandeling

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29858

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rituxvas Klinische Trial

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

De ziekte van Wegener

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANCA geassocieerde vasculitis, behandeling, Rituximab, ziekte van Wegener

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Endpoints

Primary end points will be assessed upon trial completion at 2 years.

However interim analyses will be performed when

30 patients have completed 6 weeks, to assess efficacy (treatment response) and safety (severe adverse events).

40 patients have completed 6 months to assess efficacy (remission rates) and safety (severe adverse events).

i Primary

Sustained remission (BVAS = 0 at 6 months and sustained for 6 months).

Severe adverse events (CTCAE grade ≥ 3) at 2 years.

Secundaire uitkomstmaten

ii Secondary

Efficacy

Response rate at 6 weeks (BVAS < 50% baseline)

Remission at 6 months (BVAS=0 for 2 months by 6 months)

Time to remission (BVAS=0)

Relapses (all relapses and major/minor)

BVAS area under the curve

Change in GFR

Change in SF-36

Change in VDI

Safety

Severe adverse events (CTCAE grade ≥ 3) at 6 weeks and 6 months

All adverse events

Death

Prednisolone cumulative dose

Cyclophosphamide cumulative dose

iii Tertiary

Human anti-chimeric antibody testing

Correlation of B cells with disease activity

Change in ANCA and disease activity

Histopathology predictors of outcome

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

The ANCA associated vasculitides (AASV), namely Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and renal limited vasculitis are autoimmune, multi-system, progressive diseases which untreated can lead to rapidly progressive renal failure and death.

Randomised, prospective, clinical trials have demonstrated the efficacy of immunosuppressive treatments for vasculitis and have defined treatment protocols at different disease points. The current *gold standard* treatment for active AASV with glomerulonephritis is cyclophosphamide with steroids. However the standard treatment is associated with significant morbidity and mortality, largely due to infections and malignancy with cumulative cyclophosphamide dosing. Other effective treatments for AASV are being sought, with safer side effect profiles. Rituximab is an anti CD20 chimeric monoclonal antibody, which is used for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). It is well tolerated in humans with a good safety profile. Rituximab has been shown in small series to induce remission in AASV and is now being increasingly used for other (non-ANCA) autoimmune conditions such as lupus and rheumatoid arthritis.

RITUXVAS has been designed to test the hypothesis that Rituximab leads to a higher rate of sustained remission compared to standard therapies (cyclophosphamide /azathioprine) with a lower rate of adverse events and reduced cyclophosphamide exposure as treatments for active, *generalised* AASV. We plan a randomised phase II/phase III trial to compare a rituximab based regimen to standard of care. For the initial phase II part, 44 patients will be randomised 3:1 to rituximab or control. Following this analysis, the trial may be extended to a phase III stage. The trial will be conducted by 14 centres from 8 countries.

Doel van het onderzoek

Betere behandeling

Onderzoeksopzet

International, randomised, controlled, prospective, open trial comparing a rituximab based regimen with a standard cyclophosphamide/azathioprine regimen in the treatment of active 'generalised' AASV.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rituximab Rituximab is an anti CD 20 chimeric mouse/human monoclonal antibody, with human IgG1 constant regions and murine light/heavy chain variable regions (7). CD 20 is a ligand which exists on developing B cells, excluding stem cells and plasma cells. The role of the CD 20 ligand in nature is not fully understood, although mediation of apoptosis has been

suggested. The mechanisms by which rituximab causes B cell depletion may involve complement induced B cell lysis, Fc receptor mediated cytotoxic cell killing or the direct induction of B cell apoptosis by rituximab. Rituximab therapy correlates positively with B cell depletion and rituximab levels. Different dosing regimens have been trialled. In patients with systemic lupus erythematosus (SLE), the efficacy of rituximab is dependant upon B cell depletion. 4 infusions of 375mg/m² rituximab infusions (one per week for four weeks) were required for this to occur (13,14). In 3 published reports 375mg/m² has resulted in B cell depletion and clinical response in patients with refractory vasculitis (10-13). On the basis of these results a dose of 4 x 375mg/m² infusions will be used in RITUXVAS. In RITUXVAS, 2 doses cyclophosphamide will still be administered with the 1st and 3rd rituximab infusions, for two reasons. Firstly, the necrotising crescentic glomerulonephritis associated with AASV progresses rapidly and the therapeutic effect of rituximab is delayed. The use of cyclophosphamide/high dose steroid, which are standard components of induction therapy, will allow adequate immunosuppression in the early crucial treatment of AASV. Secondly, human anti-chimeric antibody (HACA) formation has been reported in NHL, SLE, and RA with varying frequencies, (4.3% of patients in RA (8)). The long term implications of these antibodies are not known. However, the possibility of anaphylactic reactions and rituximab resistance with further treatments exists. Co-administration of an immunosuppressant effective in the treatment of vasculitis is thus a logical approach to minimise HACA development. Rituximab has now been used to treat 300,000 patients with NHL. Long-term safety regarding carcinogenicity and fertility has yet to be established. However, no major long-term adverse sequelae have been reported (1). Up to 50% of patients receiving rituximab for an indication will develop infusion reactions with symptoms including; fevers, chills, rigors, flushing, throat irritation rash rhinitis fatigue headache, nausea, vomiting, urticaria, angioedema, bronchospasm, myalgia, arthralgia, hypotension, hypertension and exacerbation of angina or congestive cardiac failure. Later reactions include diarrhoea, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, and infections in 30%, which may or may not be drug related (investigators brochure).

Inschatting van belasting en risico

In de huidige studie wordt de standaard behandeling met cyclofosfamide en prednison vergeleken met een cyclofosfamide sparende behandeling met rituximab prednisolon en cyclofosfamide. Het risico op bijwerkingen van rituximab moet worden afgezet tegen het risico van bijwerkingen op cyclofosfamide. Een belangrijke bijwerking van rituximab is de formatie van anti stoffen tegen rituximab (HACA). Een enkele keer wordt de antistof formatie tegen rituximab gecompliceerd door serumziekte. Dit zal wellicht in de huidige studie voorkomen kunnen worden door dat de patiënt behalve rituximab ook prednisolon en Endoxan krijgt. Hierdoor wordt de HACA formatie sterk geremd. Daarnaast kunnen infusiereacties optreden bij rituximab. Over het algemeen zijn dit niet ernstige passagere reacties. Late reacties zijn infecties en hematologische afwijkingen. Deze zullen zeker niet ernstiger zijn dan die bij de standaard therapie optreden. Indien de behandeling met rituximab even effectief is of standaardtherapie is het te verwachten dat er minder bijwerkingen optreden bij de rituximab therapie in vergelijking met de standaardtherapie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Postbus 50
6202 AZ Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Postbus 50
6202 AZ Maastricht
Nederland

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)

Actieve ANCA-geassocieerde vasculitis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangerschap en maligniteit

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-12-2006
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mabthera
Generieke naam:	Rituxmab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2006

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	05/Q1604/153
EudraCT	EUCTR2005-003610-15-NL
CCMO	NL12816.068.06