

Afbouw strategieën bij door anti-TNF&methotrexaat geïnduceerde remissie bij Reumatoïde Arthritis. Moeten we de DMARD of de anti-TNF als eerste afbouwen?

Gepubliceerd: 11-05-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Ons primaire doel is om de effectiviteit en kosten-effectiviteit te evalueren van twee afbouwstrategieën: DMARDs afbouwen en anti-TNF afbouwen bij RA patiënten met DMARDs&anti-TNF(etanercept, adalimumab, certolizumab or golimumab) geïnduceerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41388

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TARA

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (Kosten-)effectiviteit, Afbouwen, Remissie, Reumatoïde Arthritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst klinische effectiviteit: Opvlamming van ziekte gedefinieerd als DAS>2.4 of swollen joint count >1 gedurende het eerste jaar van de studie.

Primaire uitkomst kosten-effectiviteit: Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) van het afbouwen van DMARDs versus het afbouwen van anti-TNF in termen van kosten per gewonnen QALY en in termen van kosten per afgebouwde patiënt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zullen omvatten het aantal flares gedurende het tweede jaar van de studie, de radiologische progressie na 1 en 2 jaar, aanwezigheid van echografische synovitis en erosies gedurende het eerste jaar, de HAQ, de SF-36, ziekteverzuim, productiviteitsverlies en kosten-effectiviteit gemodelleerd over de lange termijn. Informatie over de overwegingen die een rol spelen bij het vormen van een voorkeur voor een afbouwstrategie bij anti-TNF&MTX gebruikers zal worden verkregen in een subgroep van (potentiële) studie kandidaten, waarbij gebruik zal worden gebruikt van discrete choice experiments.

Uitkomstmaten bloedonderzoek:

- serum concentraties adalimumab/etanercept, methotrexaat (methotrexaat polyglutamaat in erythrocyten) en anti-drug antilichamen.
- de ratio tussen de Th17-populatie en overige T-lymfocyten op baseline, flare (DAS44>2.4 of SJC>1) en 3 maanden na flare.
- de pathogeniciteit van de Th17-lymfocyten op baseline, flare (DAS44>2.4 of SJC>1) en 3 maanden na flare.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Evaluatie van kosten van het afbouwen van medicatie bij Reumatoïde Artritis (RA) is belangrijk, gezien het toenemend gebruik van kostbare biologicals voor de behandeling van RA. Eerdere ongecontroleerde cohort studies lieten zien dat het mogelijk is om anti-TNF of MTX af te bouwen met behoud van ziekteremissie bij ongeveer 40% van de Reumatoïde Artritis (RA) patiënten die de combinatie van MTX&anti-TNF gebruiken. Afbouwen is nog geen gemeengoed, hetgeen mogelijk verband houdt met het feit dat het nog onduidelijk is welke afbouwstrategie optimaal is. Er zijn geen studies beschikbaar waarbij één op één het afbouwen van DMARDs wordt vergeleken met het afbouwen van anti-TNF bij patiënten behandeld met DMARD&anti-TNF in klinische remissie.

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is om de effectiviteit en kosten-effectiviteit te evalueren van twee afbouwstrategieën: DMARDs afbouwen en anti-TNF afbouwen bij RA patiënten met DMARDs&anti-TNF(etanercept, adalimumab, certolizumab or golimumab) geïnduceerde remissie.

Onderzoeksopzet

Een multi-centrum gerandomiseerd enkel-blind gecontroleerd onderzoek met parallel een kosten-effectiviteits studie zal worden opgezet om de uitkomsten van de 2 afbouwstrategieën over een periode van 2 jaar met elkaar te vergelijken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het doel van de behandeling is om lage ziekte activiteit te behouden, gedefinieerd als een

Disease Activity Score (DAS) ≤ 2.4 , tijdens het afbouwen van de medicatie. De behandelstrategieën zijn tight controlled, waarbij de ziekte activiteit van patiënten driemaandelijks wordt geëvalueerd. De afbouwstrategie zal vastliggen gedurende de eerste 12 maanden, waarna het de reumatoloog vrij staat om naar eigen inzicht medicatie voor te schrijven met het doel om remissie te behouden. Het bijgevoegde flowschema toont het verloop van de twee afbouwstrategieën over de tijd. 1) Afbouwen van de DMARD De DMARD zal worden afgebouwd in twee stappen. Eerst wordt de initiële dosis gehalveerd. Als tweede stap wordt een kwart van de initiële dosis gegeven. Vervolgens wordt de DMARD gestopt. Gedurende het eerste jaar van de studie wordt de TNF-blocker in de initiële dosering gecontinueerd. Indien tijdens het eerste jaar van de studie de DMARD met succes is afgebouwd, zal tijdens het tweede jaar van studie de TNF-blocker worden afgebouwd. 2) Afbouwen van de TNF-blocker De TNF-blocker zal worden afgebouwd in 2 stappen. Eerst zal de tijdsduur tussen twee giften worden verdubbeld. Etanercept wordt iedere twee weken gegeven, adalimumab en certolizumab iedere vier weken en golimumab iedere 2 maanden. Als tweede stap wordt de dosering gehalveerd. Vervolgens wordt de TNF-blocker gestopt. Gedurende het eerste jaar van de studie zal de DMARD worden gecontinueerd in de initiële dosering. Indien tijdens het eerste jaar van de studie de TNF-blocker met succes is afgebouwd, zal tijdens het tweede jaar van studie de DMARD worden afgebouwd. Discontinueren van afbouwen Het afbouwen zal worden gestopt op het moment dat de DAS > 2.4 of swollen joint count > 1 . Indien de DAS stijgt tot boven de 2.4 zal de behandeling worden geïntensiveerd tot de laatste voorgaande dosis waarop de patiënt nog in remissie was. Wanneer bijvoorbeeld de patiënt een flare krijgt op MTX 12 1/2 mg per week en de vorige stap was MTX 25 mg per week, dan wordt de MTX dosis weer verhoogd naar 25 mg, terwijl de anti-TNF wordt voortgezet. Er zullen geen verdere pogingen worden gedaan om af te bouwen gedurende het eerste jaar van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname aan de TARA trial. Patiënten bouwen hun medicijnen onder supervisie van hun reumatoloog af en bij toename van ziekte activiteit wordt de laatst effectieve dosis herstart.

Voordelen:

Deelname aan de studie levert voor patiënten geen direct voordeel op.

Belasting:

De belasting voor de patiënt bestaat uit:

- Eén keer per 3 maanden een bezoek aan de onderzoeksverpleegkundige (30-45 minuten, wordt gecombineerd met de reguliere controle afspraak bij de reumatoloog).
- Eén keer per 3 maanden invullen van vragenlijsten (20-30 minuten).
- Afhankelijk van het ziekenhuis: 5 keer een echografisch onderzoek van de gewrichten (ca. 30 minuten per keer, wordt eveneens gecombineerd met de reguliere controle afspraak bij de reumatoloog).
- Elke 3 maanden afname van bloed (20 ml per keer; op baseline, tijdens een

flare en 3 maanden na een flare max 104 ml per keer)

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GE
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)

Patiënten met reumatoïde arthritis, leeftijd > 17 jaar, behandeld met DMARDs&etanercept, adalimumab, certolizumab of golimumab, DAS <= 2,4 en swollen joint count <=1 op twee opeenvolgende tijdstippen (3 maanden).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet in staat zijnde om de Nederlandse taal te begrijpen, te spreken of te schrijven.
Gediagnostiseerd zijnde met een psychiatrische aandoening of een persoonlijkheidsstoornis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2011
Aantal proefpersonen:	355
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cimzia
Generieke naam:	certolizumab pegol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enbrel
Generieke naam:	etanercept
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Humira
Generieke naam:	adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	methotrexaat
Generieke naam:	methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simponi
Generieke naam:	golimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-024504-10-NL
CCMO	NL35282.078.11