

Biomarker-gestuurde behandelstrategie voor anakinra in systemische Juveniele Idiopathische Arthritis.

Gepubliceerd: 08-07-2016 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518684-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De belangrijkste hypothese van deze studie is dat het (gemiddeld) aantal injecties rIL-1RA per patient om klinisch inactieve...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43845

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESTIS trial

Early Stop of targeted Treatment in children with Systemic JIA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Systemische jeugdreuma, ziekte van Still

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMw;goed gebruik geneesmiddelen grant nummer

836041005, SOBI AB, Stockholm, Sweden, SOBI levert een bijdrage voor monitoring van de studie en ontwikkeling van het CRF en een vergoeding per geïnccludeerde patient.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anakinra, biomarker-gestuurde therapie, Stop-strategie, systemische JIA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*het totaal aantal (gemiddelde/mediane) anakinra injecties per patient in het eerste jaar van behandeling;

Secundaire uitkomstmaten

*Het aantal deelnemers met 'een klinisch inactieve ziekte' zonder medicatie op tijdpunt 1 jaar.

*het totaal aantal recidieven gedurende of na afbouw en stop van de behandeling in het eerste jaar;

*het totaal aantal deelnemers in remissie zonder medicatie op tijdpunt 2 jaar;

*het aantal deelnemers dat overgaat tot een andere behandeling vanwege het falen van de behandeling met anakinra gedurende het eerste jaar (om de afname in behandelkosten te kunnen berekenen)

*het aantal (serieuze) bijwerkingen gedurende het eerste jaar..

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische Juveniele Idiopathische Artritis (sJIA) is een zeldzame ziekte, die elk jaar 20-40 kinderen in Nederland treft. sJIA is een subtype van jeugdreuma (JIA), en wordt gekenmerkt door chronische artritis met daarnaast ernstige systemische (auto-) inflammatie. Tot voor kort bestond

de behandeling van sJIA uit systemische corticosteroïden, vaak toegediend in hoge doses gedurende langere tijd. Deze behandeling resulteerde in significante bijwerkingen, zoals groeiachterstand, hypertensie, osteoporosis.

Sinds 2005 is bekend dat IL-1 en IL-6 cruciaal zijn in de inflammatoire cascade van sJIA. Deze kennis heeft geleid tot het gebruik van recombinant IL-1 receptor antagonist (rIL-1RA of anakinra), nog steeds een ongeregistreerd geneesmiddel voor deze indicatie, bij kinderen met sJIA, en tot de registratie van Tocilizumab (anti-IL-6) in 2011 en Canakinumab (langwerkend anti -IL-1) in 2013 voor de indicatie sJIA.

Tocilizumab en Canakinumab zijn echter geregistreerd voor sJIA als 2e lijns behandeling, bij onvoldoende respons op, of afhankelijkheid van corticosteroïden. Dit betekent dat de meeste sJIA patiënten anno 2015 nog steeds te maken hebben met ernstige bijwerkingen van corticosteroïden en uiteindelijk moeten overschakelen naar anti-IL-1 of anti-IL-6 therapie in een chronische fase van sJIA. Omdat voor deze biologicals momenteel geen stop-strategie bekend is, worden sJIA patiënten bovendien geconfronteerd met langdurige immunosuppressieve behandeling tegen hoge kosten en onzekere risico's.

In 2014 publiceerden wij een prospectieve cohort studie, waarin nieuwe (corticosteroïd naïeve) sJIA patiënten behandeld werden met rIL-1RA als eerste lijns therapie. We vonden een opmerkelijk hoge therapie respons. Bovendien testten we een stop-strategie, waarin we associaties vonden voor het succesvol stoppen van rIL-1RA met lage niveaus van verschillende biomarkers (IL-18 en S100 eiwitten).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518684-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De belangrijkste hypothese van deze studie is dat het (gemiddeld) aantal injecties rIL-1RA per patient om klinisch inactieve ziekte te bereiken en te handhaven in het eerste jaar na start rIL-1RA, door mede gebruik te maken van de biomarker IL-18, lager is dan het gemiddeld aantal injecties rIL-1RA per patient in het eerste jaar na start rIL-1RA in ons historisch cohort (waarbij de beslissing om te taperen en stoppen met rIL-1RA alleen op klinisch inzicht van de behandelend arts gebeurde).

Onderzoeksopzet

niet-gerandomiseerde, biomarker-gebaseerde, tapering en stop studie
(interventie studie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Afbouwen en staken van de behandeling als geïncludeerde patienten op rIL-1RA therapie op D90 (na 3 maanden therapie) een goede klinische respons laten zien (adapted ACRPed 90 score of klinisch inactieve ziekte) en een waarde van de biomarker (IL-18) hebben onder het afkappunt.

Inschatting van belasting en risico

Wat betreft belasting: nihil.

- geen extra visites/polibezoeken vanwege de studie
- alleen als er toch al bloed wordt afgenomen wordt in het eerste jaar na starten van therapie maximaal 10 keer een extra hoeveelheid bloed afgenomen voor bepaling van de biomarker IL-18
- in het kader van de studie worden gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijsten (JAMAR) afgenomen. Deze worden in de klinische praktijk nu ook al gebruikt ter monitoring van patient reported disease activity.

Wat betreft risico: laag risico.

- het betreft een tapering en stop studie van een specifieke biological (rIL-1RA). Het vroegtijdig staken van de behandeling heeft geen meetbaar verhoogd risico voor de patient. Het kan niet uitgesloten worden dat patienten opnieuw ziekte activiteit gaan vertonen na staken van de behandeling, maar door de nauwkeurige monitoring gedurende de studie zal dan zsm opnieuw therapie worden ingesteld.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Open label lead-in (observatieve deel):

1. Kinderen en adolescenten gediagnostiseerd met sJIA (ILAR 2004 classificatie criteria);;2. Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten, in de leeftijd van 8 mnd - 16 jr (anakinra is geregistreerd voor gebruik in CAPS vanaf 8 maanden);;3. Ouders en wettelijke voogden (en deelnemer indien leeftijd geschikt is) die bereid zijn om een toestemmingsformulier te tekenen.;;Interventie deel van de studie (afbouw en stopfase);;1. Patiënten behandeld met rIL-1RA als eerste lijnsbehandeling die een voldoende eerste respons (geen koorts op dag 7) laten zien op rIL-1RA monotherapy (samengaand met NSAID toegestaan);;2. Bereiken van tenminste een ACRPed90 response zonder koorts bij 90 dagen na start van rIL-1RA monotherapy (samengaand met NSAID toegestaan).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Open label lead-in (observatieve deel):

1. De aanwezigheid van Macrophage Activation Syndrome (MAS) tijdens of na de diagnose

sJIA;;2. Recente behandeling met systemische steroïden in de 6 weken voorafgaand aan de diagnose sJIA;;3. Bekende contra-indicaties voor anakinra (lever- en / of nierfalen, ernstige neutropenie).;Interventie deel van de studie (afbouw en stopfase):

1. De aanwezigheid van Macrophage Activation Syndrome (MAS) na de diagnose sJIA;;2. Patiënten met een recidief van sJIA in de open label lead-in fase van de studie worden uitgesloten voor deelname aan interventiegedeelte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-03-2017
Aantal proefpersonen:	55
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kineret
Generieke naam:	Anakinra
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-518684-35-00
EudraCT	EUCTR2015-004393-16-NL
CCMO	NL55231.041.16