

Effectiviteit van Rituximab in vergelijking met voortgezette behandeling met hoge dosis prednisolon bij patiënten met een persisterend idiopathisch nefrotisch syndroom na 8 weken standaardbehandeling

Gepubliceerd: 10-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Onderzoek naar de effectiviteit van Rituximab in vergelijking met voortgezette behandeling met hoge dosis prednisolon bij patiënten met een persisterend idiopathisch nefrotisch syndroom na 8 weken standaardbehandeling

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44222

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rituximab bij SRNS

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

focale segmentale glomerulosclerose, idiopathisch nefrotisch syndroom, minimal change disease

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerde klinische studie, Idiopathisch nefrotisch syndroom, Rituximab, Steroid-resistent

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: het percentage patiënten dat een complete remissie bereikt heeft na 8 weken

Secundaire uitkomstmaten

1. Percentage patiënten met een partiële remissies na 8 weken
2. Late remissies (partiële en complete remissies tussen 2 en 12 maanden)
3. Tijd tot eerste remissie (partieel en compleet) gedurende 12 maanden
4. Percentage patiënten met een recidief en tijd tot recidief gedurende 12 maanden
5. Percentage patiënten waarbij behandeling met immunosuppressieve medicatie noodzakelijk is, anders dan de toegewezen behandeling met rituximab of prednisolon op 2 en 12 maanden
6. Verschil in kwaliteit van leven gemeten met behulp van de Rand-36 en TNO TNO-AZL Questionnaire for Adult Health Related Quality of Life (TAAQOL) op 0, 2, 6, 9 en 12 maanden
7. Bijwerkingen. Naast een opsomming van de bijwerkingen zullen de volgende bijwerkingen op 2 en 12 maanden statistisch worden

vergeleken: Percentage patiënten met ≥ 1 adverse event; Percentage patiënten met ≥ 1 serious adverse event; Percentage patiënten met ≥ 1 adverse event graad 3 of 4; Percentage patiënten met ≥ 1 infectie waarvoor behandeling noodzakelijk was; Het percentage patiënten met diabetes mellitus gedefinieerd als nieuw ontstaan, noodzaak tot start behandeling met orale antidiabetica of insuline, of intensivering van de behandeling (toevoegen oraal antidiabeticum uit andere groep of start behandeling met insuline).

Bijwerkingen worden gescoord volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v4.03; zie bijlage) .

8. Kostenutiliteitsanalyse conform richtlijnen ZIN 2015 waarbij gebruik wordt gemaakt van de EuroQoL-5D-5L generieke gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst afgenomen op 0, 2, 6, 9 en 12 maanden

9. Verschil in nierfunctie (kreatinineklaring en eGFR) op 2 maanden en 12 maanden.

10. Percentage patiënten met een toename van het serum kreatinine $> 50\%$ op 2 en 12 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Minimal change disease (MCD) en focale segmentale glomerulosclerose (fSGS) zijn belangrijke oorzaken van het idiopathisch nefrotisch syndroom (iNS). Conform nationale en internationale richtlijnen bestaat de initiële behandeling van iNS uit hoge dosis prednisolon (met een maximum van 16 weken) tot een

complete remissie is bereikt. Er bestaan echter serieuze zorgen over bijwerkingen van deze therapie. Vooral langere behandeling (> 8 weken) gaat gepaard met veel bijwerkingen (gewichtstoename, diabetes mellitus, cataract, striae, huidatrofie, spieratrofie en slapeloosheid) terwijl de kans op het bereiken van een remissie afneemt. Retrospectieve studies suggereren dat rituximab gepaard gaat met een hoger remissiepercentage in vergelijking met voortgezette behandeling met hoge dosis prednisolon bij patiënten die niet reageren op 8 weken standaardbehandeling met prednisolon. Daarnaast zou rituximab een minder belastende behandeling zijn. Een formele, prospectieve gerandomiseerd studie is nodig om de effectiviteit van rituximab te vergelijken, zowel ten aanzien van het percentage remissies, bijwerkingen, kwaliteit van leven, nierfunctie en kosten.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de effectiviteit van Rituximab in vergelijking met voortgezette behandeling met hoge dosis prednisolon bij patiënten met een persisterend idiopathisch nefrotisch syndroom na 8 weken standaardbehandeling

Onderzoeksopzet

Het betreft een open label, gerandomiseerde studie waarbij voortgezette standaardbehandeling met hoge dosis prednisolon wordt vergeleken met behandeling met rituximab bij patiënten met een idiopathisch nefrotisch syndroom. Alle patiënten worden initieel behandeld met hoge dosis prednisolon gedurende 8 weken (1 mg/kg/dag) conform de huidige internationale en nationale richtlijnen. Indien na 8 weken de proteïnurie persisteert (≥ 2 g/24 uur of eiwit/kreatinine ratio ≥ 2 g/10 mmol kreatinine) zullen de patiënten worden gerandomiseerd naar behandeling met 2 giften rituximab 375 mg/m² of continueren van de hoge dosis prednisolon gedurende nogmaals 8 weken conform de huidige richtlijn. Na 4 weken worden CD19/20 B-cellen gemeten om de effectiviteit van de rituximab behandeling te beoordelen. Patiënten die geen complete remissie hebben bereikt, worden bij onvoldoende B cel depletie, behandeld met maximaal 2 additionele giften rituximab op geleide van de CD19/20 B-cellen. In beide armen kan aanvullende (standaard)behandeling met een calcineurineremmer worden gegeven indien na 8 weken geen complete of partiële remissie is bereikt of eerder bij onbehandelbaar ernstig oedeem. De verwachte duur van deelname is 12 maanden. het aantal bezoeken: 9 gedurende 1 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie interventie (behandelarmen in geneesmiddelenonderzoek): De 2 behandelarmen in deze studie zijn de volgende: 1e arm: Rituximab 375 mg/m² op t=0 en t= 2 weken Bij onvoldoende B cel depletie zullen maximaal 2 aanvullende giften rituximab worden toegediend 2e arm: Standaardbehandeling met prednisolon 1 mg/kg/dag gedurende 8 weken

Inschatting van belasting en risico

Voor patiënten in de controle arm (behandeling met hoge dosis prednisolon) zijn de risico's geassocieerd met deelname gelijk aan de risico's van standaard zorg buiten studieverband, en bestaan met name uit het risico op bijwerkingen van de therapie. Voor deze patiënten zijn er geen directe voordelen van deelname aan de studie, aangezien zij in feite de "normale" standaard therapie ontvangen.

Voor patiënten in de studiearm met behandeling met Rituximab, zijn de risico's geassocieerd met deelname ook grotendeels bepaald door het risico op bijwerkingen van deze medicatie. In het algemeen worden bijwerkingen van langdurig hoge dosis prednisolon als ernstiger beschouwd dan bijwerkingen van rituximab.

De controlefrequentie bij deelname aan deze studie is grotendeels gelijk aan de controlefrequentie van de standaardbehandeling. De extra belasting bij deelname aan deze studie bestaat uit bezoeken aan het RadboudUMC in plaats van het eigen ziekenhuis en afname van meer buisjes bloed. Een extra belasting voor patiënten in de Rituximab behandelarm zijn 2 dagopnames voor de intraveneuze toediening van rituximab. Voordeel is dat de prednisolon gestaakt kan worden. Een tweede voordeel van deelname aan de studie voor patiënten in de rituximab arm zou een hogere remssiepercentage kunnen zijn en dat zij minder (ernstige) bijwerkingen ervaren dan de patiënten die de standaard behandeling krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10

Nijmegen 6525 GA

NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10

Nijmegen 6525 GA

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)

Leeftijd ≥ 18 jaar; Proteïnurie ≥ 2 g/ 24 uur of eiwit kreatinine ratio (EKR) ≥ 2 g/10mmol ondanks behandeling met prednisolon 1 mg/kg/dag (maximaal 80 mg/dag) gedurende 8 weken ;Idiopathisch nefrotisch syndroom op basis van minimal change disease of focale segmentale glomerulosclerose bewezen middels nierbiopsie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstig nefrotisch syndroom met hypotensie
- Eerder behandeld met andere immunosuppressieve medicatie dan prednisolon
- Meer dan 10 weken behandeld met prednisolon in de afgelopen 6 maanden
- Secundaire vorm van FSGS of minimal change disease
- Positieve test voor hepatitis B surface antigen (HBsAg) of hepatitis B core antibody (anti-HBc)
- Patienten met HIV of andere actieve infectie
- Vaccinatie met een levend vaccin in de 4 weken voor inclusie
- Zwangerschap, borstvoeding, inadequate anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd
- Maligniteit
- Niertransplantatie
- Eerdere behandeling met monoklonale antilichamen

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-08-2018
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mabthera,Rixathion, Truxima
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2017

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-003366-27-NL
CCMO	NL63099.091.17
Ander register	volgt