

COBRA treat-to-target trial

Gepubliceerd: 18-10-2013 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel van deze studie bestaat uit twee delen. Allereerst willen we de effectiviteit onderzoeken van het voorschrijven van COBRA-plus therapie nadat COBRA-light therapie onvoldoende effect heeft gegeven na 13 weken van behandeling. Ten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44989

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COBRA treat-to-target trial

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COBRA-behandeling, Prognostische factoren, Treat-to-target, Vroege RA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in ziekteactiviteit tussen de twee randomisatie armen in beide patiëntengroepen. Dit zal gemeten worden met het percentage patiënten dat een goede EULAR response of een DAS44-score <1.6 bereikt na 26 weken. Een goede EULAR response wordt bereikt indien de DAS44-score ≤ 2.4 is en als dit een verbetering is van ≥ 1.2 punten vergeleken met baseline.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn het fysiek dagelijks functioneren, remissie, radiologische vooruitgang en 'patient reported outcomes'. Bij een deel van de patiënten in de hoog risico groep ($n=40$) worden ook twee PET/CT-scans gemaakt, één op baseline en één na 2 weken.

Klinische labwaarden, botdichtheid, lichaamssamenstelling, sociaal demografische parameters en lifestyle factoren zijn de tertiaire parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recente internationale richtlijnen adviseren om zo snel mogelijk na de diagnose reumatoïde artritis (RA) te starten met methotrexaat (MTX), eventueel in combinatie met glucocorticoïden of andere disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Wanneer deze gebruikelijke DMARDs niet het gewenste effect geven, kan gestart worden met een biologische DMARD. Helaas reageert ongeveer 50% van de patiënten met een ongunstige prognose niet optimaal op de intensieve behandeling gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Van patiënten

met een mildere prognose zijn weinig data beschikbaar.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie bestaat uit twee delen. Allereerst willen we de effectiviteit onderzoeken van het voorschrijven van COBRA-plus therapie nadat COBRA-light therapie onvoldoende effect heeft gegeven na 13 weken van behandeling. Ten tweede willen we de effectiviteit onderzoeken van het toevoegen van prednison aan MTX monotherapie bij patiënten zonder ongunstige prognostische factoren nadat zij onvoldoende response hebben laten zien op 13 weken behandeling met MTX monotherapie. Hierbij is het doel om een goede EULAR respons te behalen binnen 26 weken bij een hoog percentage patiënten met vroege RA, door gebruik te maken van behandeling op maat (treat-to-target therapy).

Het secundaire doel is om de psychometrische eigenschappen van 'patient reported outcomes' (dit zijn maten die door patiënten belangrijk gevonden worden, zoals moeheid en slapeloosheid) bij lage ziekteactiviteit en remissie te onderzoeken. Het onderzoek richt zich hierbij specifiek op het valideren van de uitkomstmaten die door patiënten belangrijk gevonden worden in het definiëren van remissie. Een ander secundair doel is om met Positron Emission Tomography/Computer Tomography (PET/CT) de predictieve waarde synovial macrophage infiltration in gewrichten op baseline en na 2 weken te onderzoeken bij klinische respons na 13 weken op COBRA-light therapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter studie met twee armen, waaraan een randomisatie-stap is toegevoegd voor patiënten die na 13 weken onvoldoende respons geven op de behandeling. De studie bevat twee armen: een arm met RA-patiënten met ongunstige prognostische factoren (de hoog risico groep, groep 1), en een arm met patiënten zonder ongunstige prognostische factoren (laag risico groep, groep 2). Patiënten krijgen een behandeling op maat, waarbij zij een mono- of combinatietherapie krijgen voorgeschreven. Wanneer er onvoldoende effect wordt bereikt na 13 weken zal de vervolgbehandeling via randomisatie worden bepaald, waarbij de ene helft van de patiënten de huidige behandeling voortzet en de andere helft een intensievere behandeling krijgt voorgeschreven. Het behandelingsschema is vastgelegd in een protocol voor 26 weken, patiënten worden gevolgd voor 52 weken.

Bij aanvang en na 4, 13, 17, 26, 39 en 52 weken zal de patiënt de behandelend arts bezoeken voor de gebruikelijke onderzoeken (aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten, bloed onderzoek, röntgenfoto's van handen en voeten, 'patient reported outcomes' in de vorm van vragenlijsten over het waarnemen van pijn, algemeen welbevinden en fysiek functioneren). Aanvullend zullen vragenlijsten worden afgenomen over andere 'patient reported outcomes' zoals moeheid, slapeloosheid, stijfheid en arbeid. Wanneer er na 13 weken sprake is van een

matige of geen EULAR respons, zal de medicatie voor de volgende 13 weken via randomisatie worden voortgezet of geïntensiveerd volgens protocol. Na 26 weken zal de behandelend arts de vervolgmedicatie bepalen.

Patiënten uit de 'hoog risico groep' (groep 1) starten met COBRA-light therapie (start met 10 mg MTX per week dat in acht weken wordt opgehoogd naar 25 mg per week en een startdosis van 30 mg prednison per dag dat in acht weken wordt afgebouwd naar 7,5 mg per dag). Wanneer de EULAR respons na 13 weken goed is zal de COBRA-light therapie worden voortgezet. Wanneer er een matige of geen EULAR respons is zal de vervolgbehandeling via randomisatie worden bepaald. De ene helft zal de COBRA-light therapie voortzetten, bij de andere helft zal de medicatie worden geïntensiveerd naar COBRA-plus therapie (MTX 25 mg per week, een startdosis van 60 mg prednison per dag dat in zeven weken wordt afgebouwd naar 7,5 mg per dag, sulfasalazine 2000 mg per dag en hydroxychloroquine 400 mg per dag).

Patiënten uit de *laag risico groep* (groep 2) starten met MTX monotherapie (start met 10 mg MTX per week dat in acht weken wordt opgehoogd naar 25 mg per week). Wanneer de EULAR respons na 13 weken goed is zal de MTX monotherapie worden voortgezet. Wanneer er een matige of geen EULAR respons is zal de vervolgbehandeling via randomisatie worden bepaald. De ene helft zal de MTX monotherapie voortzetten, bij de andere helft zal de medicatie worden geïntensiveerd naar COBRA-light therapie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan deze studie ontvangen een optimale behandeling op maat. Wanneer er onvoldoende gereageerd wordt op de behandeling zal de medicatie na 13 weken via randomisatie worden voortgezet of geïntensiveerd. Er zijn geen extra risico's verbonden aan deelname aan dit onderzoek omdat de patiënten worden behandeld met geregistreerde medicijnen die al jarenlang bij de reguliere behandeling van RA-patiënten worden gebruikt. Daarnaast zijn alle reumatologen zeer ervaren met het voorschrijven van MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine en glucocorticoïden (prednison).

Gedurende het eerste jaar van de studie zullen de patiënten zeven bezoeken brengen aan hun behandelend reumatoloog. Dit is eenmaal extra dan voor de behandeling van patiënten met vroege reumatoïde artritis gebruikelijk is. Daarnaast zullen de patiënten zeven maal per jaar een onderzoeksverpleegkundige bezoeken om hun ziekteactiviteit op een gestandaardiseerde wijze te monitoren. Ook deze bezoeken zijn routine in de meeste Nederlandse reuma klinieken.

Elk bezoek zal er bloed worden afgenomen volgens de reguliere zorg om de ziekteactiviteit te meten en om veiligheidsredenen bij het gebruik van MTX en prednison. Daarnaast zal per bezoek ongeveer maximaal 52 ml extra spijs serum worden afgenomen.

De standaard vragenlijsten worden tijdens elk bezoek afgenomen. Aanvullend zullen extra vragenlijsten worden ingevuld, dit zal ongeveer 30 minuten per bezoek extra kosten (week 0, 13, 26 en 52). Röntgenfoto's en DXA-scans zullen bij aanvang van het onderzoek en na 26 en 52 weken gemaakt worden, PET/CT-scans zullen bij een deel van de patiënten uit de hoog risico groep gemaakt worden bij aanvang van het onderzoek en na 2 weken. De röntgenfoto's, DXA-scans en PET/CT-scans zullen wat voor een kleine extra stralenbelasting zorgen vergeleken met de reguliere zorg. Urine zal verzameld worden bij aanvang van het onderzoek en na 4, 13, 26 en 52 weken.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

1) RA volgens de 2010 classificatie criteria van de American College of Rheumatology (ACR) en de European League Against Rheumatism (EULAR)

2) Leeftijd van 18 jaar of ouder

3) Vroege RA (minder dan 2 jaar)

4) Actieve RA, de patiënt moet minstens aan één van de volgende criteria voldoen: DAS44 >3.7 OF aanwezigheid van twee of meer van de volgende vier punten (CRP*35 mg/l OF BSE*50 mm/u; IgM-RF positief; aCCP positief; minstens 1 erosie)

Patiënten die alleen voldoen aan de eerste drie inclusie criteria, maar niet aan het criterium voor actieve RA, kunnen deelnemen in de groep met patiënten met een mildere RA (laag risico groep). Patiënten kunnen ook deelnemen aan de laag risico groep als zij vier of vijf punten behalen op de classificatie criteria (ongedifferentieerde artritis) én de arts het vermoeden heeft dat het om RA gaat. Patiënten die aan alle vier de criteria voldoen, inclusief het criterium voor actieve RA, mogen deelnemen in de groep met patiënten met een hevigere vorm van RA (hoog risico groep).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met DMARDs (behalve hydroxychloroquine)
- Corticosteroïd behandeling met een suprafysiologische dosering (>7,5 mg/dag) in de vier weken voor de screening
- Insuline-afhankelijke Diabetes mellitus
- Oncontroleerbare niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus
- Hart falen (NYHA class 3-4)
- Oncontroleerbare hypertensie
- ALAT/ASAT >3 keer normaalwaarde
- Verminderde nierfunctie
- Contra-indicaties voor methotrexate, sulphasalazine of prednison
- Indicatie van mogelijke tuberculosis
- Taalproblemen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-12-2013
Aantal proefpersonen:	190
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ledertrexaat®
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plaquenil®
Generieke naam:	Hydroxychloroquine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison
Generieke naam:	Prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sulfasalazine
Generieke naam:	Sulfasalazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 19866

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-003658-26-NL
CCMO	NL45991.029.13
OMON	NL-OMON19866