

Een multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van behandeling met leflunomide in polymyalgia rheumatica

Gepubliceerd: 06-03-2018 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514210-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Kan leflunomide de recidieven voorkomen in PMR?

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46948

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Leflunomide in PMR

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Synovia- en bursa-aandoeningen

Synoniemen aandoening

PMR, spierreuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gerandomiseerd, Leflunomide, placebo, Polymyalgia rheumatica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eind-punt is tijd tot de eerste recidief binnen de eerste 12 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

1. Effectiviteit met betrekking tot ziekte activiteit:

- a. tijd tot de eerste recidief binnen de eerste 24 maanden
- b. percentage patienten met minstens 1 recidief binnen de eerste 12 maanden en 24 maanden
- c. het totale aantal recidieven binnen 12 en 24 maanden
- d. tijd tot glucocorticoïd-vrije remissie
- e. percentage patienten met glucocorticoïd-vrije remissie na 6, 12, 18 en 24 maanden

2. Glucocorticoïd-sparende effect

- a. dosering glucocorticoïden na 6, 12, 18 en 24 maanden
- b. cumulatieve dosering glucocorticoïden na 12, 18, 24 maanden

3. Bijwerkingen gedurende de 24 maanden:

- a. het aantal bijwerkingen (adverse effects)
- b. het aantal ernstige bijwerkingen (serious adverse events)

Andere studie parameters zijn:

1. Patient-reported outcome (Patient global VAS of PMR activiteit, pijn, vermoeidheid, ernst van de ochtendstijfheid, slaapstoornissen, patient acceptable symptom state (PASS), HAQ, EQ-5D, SF-36)

2. Overige:

- Relatie tussen de patient karakteristieken (o.a. gewicht en wel/niet roken) en tijd tot de eerste recidief.
- Biobanking: biomarkers, genetics

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Polymyalgia rheumatica (PMR) is de meest voorkomende inflammatoire aandoening van het bewegingsapparaat in volwassenen ouder dan 50 jaar. De oorzaak van PMR is onbekend. Het aantal PMR patienten zal naar verwachting de komende jaren gaan stijgen. De behandeling van PMR bestaat uit glucocorticoiden. Ongeveer de helft van de patienten krijgen minstens 1 recidief van de ziekte gedurende deze behandeling. Bovendien, kunnen de glucocorticoiden veel bijwerkingen hebben. Na 2 jaar behandeling, worden bij 85% van de patienten glucocorticoid-gerelateerde bijwerkingen gezien, zoals osteoporose-gerelateerde fractures (38%), infecties (31%), hypertensie (22%) en diabetes mellitus (9%).

Er zijn geen geregistreerde alternatieve behandelingen voor PMR. Een aantal DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) zijn geprobeerd in PMR. Lage dosering Methotrexaat (≤ 10 mg 1x/week) heeft enige corticosteroid-sparend effect laten zien in een aantal (echter niet alle) studies. De biological DMARDs TNF-alpha blokkers zijn niet effectief gebleken in PMR. Een andere biological DMARD IL-6 receptor blokker Tocilizumab heeft in 2 recente open-label, klein-schalige studies een positief effect laten zien in nieuwe PMR patienten. De resultaten moeten echter bevestigd worden in gerandomiseerde studies.

Leflunomide is een traditionele, orale DMARD geregistreerd voor de behandeling van rheumatoide artritis en artritis psoriatica. Leflunomide remt de ontwikkeling van dendritische cellen en verlaagt interleukine 6 (IL-6) spiegels. Leflunomide is goedkoop en er bestaat uitgebreide ervaring met dit geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Leflunomide heeft een glucocorticoiden-sparend effect laten zien in 2 case series van therapie-resistente PMR patienten. Daarnaast, werd er effect aangetoond op het voorkomen van recidieven. De studies zijn echter retrospectieve, klein-schalige

studies. Om de effectiviteit van leflunomide te bevestigen is er een prospectieve, gerandomizeerde, gecontroleerde studie nodig.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514210-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Kan leflunomide de recidieven voorkomen in PMR?

Onderzoeksopzet

Een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie van behandeling met leflunomide in polymyalgia rheumatica.

Deel I (de eerste 12 maanden): behandeling met leflunomide/placebo

Deel II (de volgende 12 maanden): follow-up

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten in beide armen worden behandeld met Prednisolon in afbouwschema (tot 0 in week 27). Randomizatie zal binnen 4 weken na start Prednisolon plaats vinden. Gedurende de eerste 2 weken na randomizatie krijgen de patienten leflunomide of placebo 1x/2 dagen 20 mg om vroege uitval van de patienten wegens mogelijke bijwerkingen te voorkomen. Vanaf de 3e week tot en met 12 maanden krijgen patienten leflunomide/placebo 20 mg per dag.

Inschatting van belasting en risico

De patienten bezoeken de polikliniek reumatologie 8 keer (inclusief screening-baseline) gedurende de eerste 12 maanden en nog 3 keer gedurende de laatste 12 maanden van de studie. In het geval van recidief, zullen er 3 additionele bezoeken worden gepland (bij het vaststellen van de recidief en 6 weken en 3 maanden later). Het aantal poliklinische bezoeken gedurende de eerste 12 maanden en bij recidief zijn in overeenstemming met de huidige richtlijnen/"standard of care".

Extra bepalingen zijn: 6x bloedonderzoek (standard veiligheidsbepalingen behorend bij behandeling met leflunomide).

De studie-specifieke risico's zijn gerelateerd aan de mogelijke bijwerkingen van leflunomide:

- gastro-intestinale bijwerkingen zoals diarree, misselijkheid, overgeven (potentiele risico: dehydratie)
- leverproefstoornissen (potentiele risico: leverdysfunctie/falen)
- leukopenie, trombocytopenie, anemie (potentiele risico's: infecties, bloedingen, angina pectoris)
- perifere neuropathie
- hypertensie

- (zeer) zelden: interstitiele pneumonie, vasculitis, peesruptuur, nierfalen, ernstige anafylactische reactie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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. Ondertekende toestemmingsverklaring
2. Man of vrouw ≥ 50 jaar oud
3. PMR volgens de ACR/EULAR 2012 PMR classificatie criteria

4. De novo PMR korter dan 4 weken op corticosteroiden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van een andere systemische autoimmuun ziekte, inclusief vasculitis/reus-cel arteriitis
2. PMR behandeld met corticosteroiden >4 weken of >25 mg per dag
3. Voorgeschiedenis van of actuele alcohol abususs of drugsverslaving
4. Orgaantransplantatie (met uitzondering van hoornvliestransplantatie > 3 maand voor screening)
5. Aanwijzingen voor actieve infectie, positieve uitslag voor hepatitis B surface antigen hepatitis B surface antigen (HBsAg) of anti-hepatitis C antistoffen in bloed. HIV positiviteit.
6. Recente voorgeschiedenis van maligniteit (5 jaar voor screening), met uitzondering van non-melanoma huidkanker
7. Behandeld met biologische DMARDs afgelopen 5 jaar
8. Pijnsyndroom (zoals fibromyalgie, geneesmiddelgerelateerde myalgie)
9. Actieve schildklierziekte
10. Neurologische ziekte, zoals ziekte van Parkinsons
11. Contra-indicaties voor leflunomide (ernstige immunodeficiëntie (bv. AIDS), significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie (gedefinieerd onder 12.)). Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie 12.).
Leverproefstoornissen (zie 12.).
12. Afwijkend bloedonderzoek:
 - EGFR < 50 ml/min
 - ASAT of ALAT meer dan 1.5x bovenste normaalwaarde van het laboratorium
 - Trombocyten < 100 x 10⁹/L (100,000/mm³)
 - Hemoglobine < 85 g/L (8.5 g/dL; 5.3 mmol/L)
 - Leukocyten < 3.0 x 10⁹/L (3,000/mm³); Neutrofiele granulocyten < 2.0 x 10⁹/L (2,000/mm³); lymfocyten < 0.5 x 10⁹/L (500/mm³)
13. Slecht gereguleerde hypertensie
14. Grote chirurgische ingreep of ziekenhuisopname afgelopen 3 maanden
15. Andere ziekten met een potentieel effect op de studie en/of op de veiligheid van de patient tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-03-2019
Aantal proefpersonen:	94
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	CTIS2024-514210-12-00
EudraCT	EUCTR2017-001079-22-NL
CCMO	NL57022.042.17