

Reumatoïde artritis herbehandeling met ultra lage dosis rituximab: ziekte uitkomst en dosis optimalisatie

Gepubliceerd: 23-08-2016 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

In deze studie willen we het verschil in effectiviteit tussen twee ultra-lage doseringen RTX (1 x 500 mg en 1 x 200 mg) en een standaard lage dosering (1 x 1000 mg) onderzoeken op het verschil in DAS28-CRP, vergeleken met een vooraf gestelde non-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47117

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REDO

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische gewrichtsontsteking, reuma, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Maartenskliniek

Overige ondersteuning: Het onderzoek wordt gefinancierd door de Sint Maartenskliniek zelf. Externe funding is verkregen van twee zorgverzekeraars: CZ en Menzis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosis reductie, lage dosis, reumatoïde artritis, rituximab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ziekteactiviteit gemeten met de DAS28-CRP op baseline, 3 en 6 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

- Baseline karakteristieken: demografie, ziektekenmerken, behandelingskenmerken, gewrichtsschade, verwachting van patiënt en zorgverlener van lagere dosering.
- Functioneren: gemeten met de HAQ-DI op baseline, 3 en 6 maanden
- Kwaliteit van leven: gemeten met de EuroQolEQ5D-5L op baseline, 3 en 6 maanden
- Bijwerkingen: voorkomen van bijwerkingen gedurende studieperiode.
- Medicijngebruik: gebruik van DMARDs, corticosteroïden, NSAIDs gedurende studieperiode
- Pharmacokinetiek: serum RTX, serum anti-RTX op vier meetmomenten: voor infusie, na infusie, na 3 en na 6 maanden.
- Pharmacodynamiek: Om de pharmacodynamiek van RTX te bestuderen, zullen we mogelijke predictoren van respons meten op baseline, na 3 en 6 maanden: CD19+ B-cell count (alleen op baseline), serum free light chains, S100A8/9.
- Kosten
- Proces evaluatie: studie integriteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rituximab (RTX) is een biological die is geregistreerd voor het gebruik bij patiënten met Reumatoïde Artritis (RA). RTX wordt in de klinische praktijk gebruikt in een dosering van 2 x 500 mg, 1x 1000 mg (lage dosering) of 2 x 1000 mg (hoge dosering) elke 6 maanden.

Verschillende case reports en een observationele studie rapporteren de mogelijkheid dat nog lagere doseringen van RTX (tussen de 1 x 100 mg en 1 x 500 mg) kunnen volstaan voor effectieve behandeling van RA patiënten. Ook is het mogelijk dat voor herbehandeling van patiënten ten opzichte van de eerste behandeling een lagere dosis van RTX voldoende is. Als laatste worden vergelijkbare anti B-cel antilichamen (ocrelizumab en ofatumumab) met succes in veel lagere doseringen gebruikt dan RTX bij RA.

Verschillende nadelen van RTX zouden verminderd kunnen worden door het gebruik van een lagere dosering van RTX. Deze nadelen zijn bijvoorbeeld het dosis afhankelijke risico op infecties, een lange infusietijd, infusie gerelateerde bijwerkingen en hoge kosten. Het gebruik van zeer lage doseringen RTX is echter nooit onderzocht in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, mede omdat dit niet de prioriteit had van de farmaceut die dit middel immers in hogere doseringen had geregistreerd voor Lymfoom behandeling.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we het verschil in effectiviteit tussen twee ultra-lage doseringen RTX (1 x 500 mg en 1 x 200 mg) en een standaard lage dosering (1 x 1000 mg) onderzoeken op het verschil in DAS28-CRP, vergeleken met een vooraf gestelde non-inferioriteits marge van 0.6, na 3 en 6 maanden.

Onderzoeksopzet

We zullen een pragmatische multicenter gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteit studie uitvoeren. Patiënten worden gerandomiseerd naar drie groepen: standaard lage dosering (1 x 1000 mg RTX) of een van de twee interventiegroepen (1 x 500 mg of 1 x 200 mg) in een verhouding van 1:2:2. Patiënten, zorgverleners en onderzoekers zijn geblindeerd voor randomisatie. Follow up is 6 maanden voor alle patiënten. Patiënten worden door hun behandelend reumatoloog benaderd voor deelname. Bij deelname worden drie visites gepland: baseline, 3 en 6 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Standaard lage dosering: 1 x 1000 mg Patiënten in deze groep ontvangen een eenmalig infuus met 1000 mg RTX volgens het standaard protocol hiervoor. Ultra-lage dosering: 1 x 500 mg Patiënten in deze groep ontvangen een eenmalig infuus met 500 mg RTX volgens het standaard protocol hiervoor. De dosis zal worden verdund tot hetzelfde volume als het 1000 mg infuus om deblindering te voorkomen. Ultra-lage dosering: 1 x 200 mg Patiënten in deze

groep ontvangen een eenmalig infuus met 200 mg RTX volgens het standaard protocol hiervoor. De dosis zal worden verdund tot hetzelfde volume als het 1000 mg infuus om deblindering te voorkomen.

Inschatting van belasting en risico

Normaal komen patiënten met RA eens in de drie maanden of eens in de 6 maanden bij hun behandelend reumatoloog en wordt bij elk bezoek bloed afgenomen.

Voor deze studie komen patiënten in de periode van 6 maanden drie keer langs op het studiecentrum. Bij de baseline visite zullen een aantal gegevens van de patiënten worden uitgevraagd. Verder worden röntgenfoto*s van handen en voeten gemaakt als dit nog niet in de afgelopen drie maanden gebeurd is. In de eerste visite ontvangen patiënten de studiedosering RTX. Na het infuus met de studiedosering moeten patiënten een korte vragenlijst invullen over infuus gerelateerde bijwerkingen. Daarnaast wordt bij de eerste visite zowel voor als na het infuus bloed afgenomen. Bij de overige visites wordt één keer bloed afgenomen. Bij elke visite moeten patiënten enkele korte vragenlijsten invullen: de OMERACT flare vragenlijst, HAQ-DI, de EUROQOL-5D-5L en een vragenlijst over ziekte gerelateerd verzuim. De extra tijd die patiënten kwijt zijn door deelname aan het onderzoek zal neerkomen op 1 uur voor de eerste visite en 15 minuten voor overige visites. In totaal is dat dus 1,5 uur voor de hele studie (exclusief reistijd).

Het risico van deelname aan de studie is dat er een kans is dat ziekteactiviteit zal toenemen. Deze ervaring zal echter kortdurend zijn omdat hier gelijk naar gehandeld wordt door de behandelend reumatoloog. Een voordeel voor deelnemende patiënten is een verlaagde kans op RTX gerelateerde bijwerkingen wanneer ze een lagere RTX dosering ontvangen.

Contactpersonen

Publiek

Sint Maartenskliniek

Hengstdal 3
Ubbergen 6574 NA
NL

Wetenschappelijk

Sint Maartenskliniek

Hengstdal 3
Ubbergen 6574 NA

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)

- Reumatoïde artritis: zowel 2010 ACR RA en/of 1987 RA criteria en/of klinische diagnose van de behandelende reumatoloog, voldaan op elk moment tussen de start van de ziekte en inclusie.
- RTX herbehandeling: tenminste één behandeling met RTX in de afgelopen 18 maanden voor RA met een dosis van 1×1000 , 2×1000 of 2×500 en geen andere biologicals ontvangen na de laatste RTX dosis. Het gebruik van zowel de innovator RTX (MabThera) als geregistreerde biosimilars is toegestaan.
- Ten minste 6 maanden stabiele en lage ziekteactiviteit na het laatste RTX infuus (geoperationaliseerd als een DAS28-CRP $< 2,9$ (DAS28-BSE $< 3,2$) of lage ziekteactiviteit volgens oordeel van de reumatoloog) EN een huidige DAS28-CRP $\leq 3,5$ (DAS28-BSE $\leq 3,8$).
- Informed consent, minimaal 18 jaar oud en wilsbekwaam
- Mogelijkheid om de uitkomst te meten in de betreffende patiënt (levensverwachting van minimaal 6 maanden en geen geplande verhuizing buiten het bereik van het studiecentrum)
- Goede beheersing van Nederlands (lezen en communiceren).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten waarvan bekend is dat zij een goede of juist geen respons hebben op een ultra lage dosis rituximab (lager dan 1×1000 mg)
- Huidig gebruik van corticosteroïden in een dosering boven 10mg per dag predison equivalent.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2016
Aantal proefpersonen:	140
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
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

ID: 23732

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-002908-15-NL
CCMO	NL57520.091.16
OMON	NL-OMON23732