

PRACTICAL studie: Onderzoek naar de mogelijkheid van een lagere dosis tofacitinib dankzij het remmen van geneesmiddelenafbraak.

Gepubliceerd: 18-12-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van deze studie is onderzoeken of de dosering van tofacitinib voor de behandeling van RA en PsA verminderd kan worden door het gebruik van cobicistat.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48994

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRACTICAL

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

arthritis psoriatica, chronische gewrichtsontsteking, reuma, Reumatoïde arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Subsidie van VGZ: betaalbaar beter project

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Artritis psoriatica, Dosisreductie, Reumatoïde artritis, Tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoeken van de bio-equivalentie van 5mg tofacitinib en 150mg cobistat eenmaal daags (interventie) ten opzichte van tofacitinib 5mg tweemaal daags (referentie) met betrekking tot de relevante steady state farmacokinetische parameters ($C_{avg,ss}$)/Area Under the Curve (AUC₀₋₂₄) gedefinieerd als het 90% betrouwbaarheids interval van het geometrische gemiddelde dat geheel binnen 75% en 125% valt.

Secundaire uitkomstmaten

- * Het opstellen van een farmacokinetisch model dat het kwantitatieve effect van cobicistat op tofacitinib beschrijft.
- * Het beschrijven van de relevante farmacokinetische parameters ($C_{avg,ss}$, AUC₀₋₂₄, $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, C_{trough} and $t_{1/2}$) na toediening van tofacitinib 5mg en cobicistat 150mg eenmaal daags vergeleken met tofacitinib 5mg tweemaal daags.
- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib 5mg en cobicistat 150mg eenmaal daags vergeleken met tofacitinib 5mg tweemaal daags.
- * Het beschrijven van een passend doserings schema van tofacitinib en cobicistat voor een toekomstige klinische non-inferioriteitsstudie gebaseerd op het ontwikkelde farmacokinetische model in het geval dat de bio-equivalentie van tofacitinib 5mg en cobicistat 150mg eenmaal daags ten opzichte van tofacitinib 5mg tweemaal daags niet aangetoond kan worden in deze studie.

- * Het evalueren van de effectiviteit van beide regimes, op basis van de DAS28-CRP.
- * Onderzoeken welk medicatie regime de voorkeur heeft van patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tofacitinib is een relatief nieuw geneesmiddel voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA) en artritis psoriatica (PsA). Het heeft een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid als de huidige biological DMARDs (bDMARDs), al is het alleen direct vergeleken met adalimumab. Omdat de jaarlijkse kosten van tofacitinib behandeling substantieel zijn bij de geregisteerde dosering van 2 maal daags 5 mg (ongeveer $\approx$ 12.000 per patiënt per jaar) is het interessant om te kijken naar interventies die deze kosten kunnen verlagen om zo de zorgkosten onder controle te houden.

Omdat tofacitinib voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, raadt de producent aan om de halve dosering te gebruiken (eenmaal daags 5mg) wanneer een patiënt CYP3A4 remmende medicatie gebruikt om zo een vergelijkbare medicijn concentratie en veiligheid te handhaven. Dit creëert de mogelijkheid om de dosering (en dus de kosten) van tofacitinib te halveren door opzettelijk een CYP3A4 remmer toe te voegen aan de behandeling. Een voorbeeld van zo'n CYP3A4 remmer is cobicistat, dat al geregisterd is in de EU als farmacokinetische booster van human immunodeficiency virus (HIV) medicatie zonder belangrijke bijwerkingen.

Naast het voor de hand liggende voordeel van lagere kosten, zou het halveren van de tofacitinib dosis ook therapietrouw kunnen verbeteren doordat er dan maar eenmaal daags medicatie ingenomen hoeft te worden ten opzichte van tweemaal daags. Uit de literatuur blijkt namelijk dat therapietrouw negatief is geassocieerd met dosis frequentie. Verder leidt CYP3A4 inhibitie tot beter voorspelbare farmacokinetiek van tofacitinib omdat natuurlijk variatie in CYP3A4 activiteit wordt verminderd. Hierdoor kan mogelijk ook de veiligheid en effectiviteit van tofacitinib verhoogd worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is onderzoeken of de dosering van tofacitinib voor de behandeling van RA en PsA verminderd kan worden door het gebruik van cobicistat.

Onderzoeksopzet

We zullen een open-label, within-subject sequentiële studie uitvoeren waarin patiënten die de standaard dosering tofacitinib gebruiken (5mg tweemaal daags) gedurende 2-6 weken overgaan een combinatie van eenmaal daags 5 mg tofacitinib en 150 mg cobicistat.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Referentie Alle patiënten gebruiken de standaard dosering tofacitinib: tweemaal daags 5mg. Na een eerste opnamedag met PK-metingen zullen alle patiënten overgaan op de interventie behandeling. Interventie Gedurende 2-6 weken zullen patiënten eenmaal daags de halve dosering tofacitinib (5mg) en 150mg cobicistat gebruiken.

Inschatting van belasting en risico

De risico's die aan deelname van dit onderzoek zijn verbonden zijn gering. Het is aannemelijk (en voorgeschreven in de SPC) dat de dosering van tofacitinib gehalveerd kan worden wanneer de afbraak ervan geremd wordt door cobicistat. De mogelijke nadelen zijn eventuele bijwerkingen van cobicistat en mogelijke interacties met andere medicijnen. De belasting voor patiënten is met name de tijdsinvestering die gepaard gaat met de verschillende afspraken in het kader van het onderzoek en het aantal bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10 864
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10 864
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)

- * 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; of Artritis psoriatica: voldoet aan de CASPAR-criteria (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) en/of gediagnosticeerd door een reumatoloog met perifere spondylartritis van het artritis psoriatica subtype.
- * Patiënten die * 2 weken tofacitinib gebruiken in de standaard dosering van 5mg tweemaal daags.
- * Informed consent, minimaal 18 jaar oud en wilsbekwaam.
- * Mogelijkheid om de uitkomst te meten in de betreffende patiënt (bijv. beschikbaarheid patiënt en het kunnen en willen ondergaan van herhaalde bloedafnames)
- * Goede beheersing van Nederlandse taal.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gebruik van inducers of sterke remmers van CYP3A4 of matige remmers van CYP3A4 en sterke remmers van CYP2C19, of medicatie die gevoelig is voor veranderingen in metabolisme als resultaat van cobicistat behandeling, ingeschat met de KNMP "G-standaard" tenzij een alternatief is opgenomen in tabel 1.
- * Bekende contra-indicatie voor behandeling met cobicistat zoals beschreven in de summary of product characteristics.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-09-2019
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
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: 26019

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-000766-11-NL
CCMO	NL65634.091.18
Ander register	NL7766
OMON	NL-OMON26019

Resultaten

Einddatum onderzoek: 09-03-2021

Totaal aantal deelnemers: 30

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries