

Inductie van genezing bij vroege artritis. Een enkel geblindeerde gerandomiseerde klinische trial.

Gepubliceerd: 10-06-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelen: Het bewerkstelligen van: - wat de beste behandeling is, MTX of baricitinib, om een **snelle verlichting van de symptomen van recent ontstane UA te garanderen, op basis van klinische en door de patiënt gerapporteerde resultaten vanaf...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54053

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I CEA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

vroege gewrichtsklachten, vroege ongeclassificeerde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Eli Lilly

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: baricitinib, gerandomiseerde klinische trial, methotrexaat, Vroege ongeclassificeerde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste onderzoeksparameters / eindpunten:

- afname in ziekte-activiteit op 3 maanden

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studieparameters / eindpunten:

- Disease Activity Score (DAS) op basis van onderzoek van 44 gewrichten (zwelling) inclusief een 53-gewrichts-Ritchie Articular Index.
- Functioneel vermogen zoals gemeten door de Health Assessment Questionnaire (HAQ)
- Lichamelijk en emotioneel welzijn gemeten door de ShortForm-36 (SF-36)
- Functioneel vermogen in voorkeursactiviteiten gemeten door de MACTAR
- Kwaliteit van leven gemeten met de EuroQol 5-dimensionale vragenlijst (EQ-5D)
- Toxiciteit, gedefinieerd als het aantal en de ernst van bijwerkingen op basis van routinematige laboratoriumtests voor studiemedicijnen, open vragen tijdens studiebezoeken en tussentijdse rapporten van bijwerkingen
- Lokale gewrichtspijn, gemeten op een 100 mm visuele analoge schaal (VAS), gemeten van 0 (geen pijn) tot 100 (maximaal denkbare pijn)
- Algemene vermoeidheid, gemeten op een 100 mm VAS (nee tot maximum)
- Ochtendstijfheid, gemeten op een 100 mm VAS (nee tot maximum)
- Algemene functionele handicap, gemeten op een 100 mm VAS (nee tot maximum)

- Tevredenheid over gemak van medicatie gebruik op een 100 mm VAS (nee tot maximum)
- Ontevredenheid over medicatie gebruik op een 100 mm VAS (nee tot maximum)
- In hoeverre de voordelen opwegen tegen de nadelen van medicatiegebruik op een 100 mm VAS (nee tot maximum)
- Gevoelens van depressie, gemeten met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Tijd tot klinische remissie vanaf baseline en per geneesmiddel (MTX of baricitinib) vanaf het begin van de behandeling
- Tijd tot klinische verbetering (door patiëntdagboek en klinische beoordelingen in week 2,4 en 8)
- Progressie naar classificeerbare RA (criteria van 2010) in de tijd vanaf baseline
- Tijd tot opvlamming (van afwezigheid van artritis tot ten minste één gewricht met actieve artritis)
- (Vooruitgang van) radiologische schade, gemeten met de Sharp-vanderHeijde Score (screening, 6 en 12)
- Ziekteactiviteit, beoordeeld door de behandelende reumatoloog op een 100 mm VAS na 3 maanden en 12 maanden en na verloop van tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op basis van eerder onderzoek zullen reumatologen nu, in de dagelijkse klinische praktijk, behandeling zo vroeg mogelijk beginnen bij patiënten met

(vermoedelijke) reumatoïde artritis (RA), gericht op het bereiken van een snelle remissie. En daarbij dan ook vaak proberen medicatie af te bouwen, mogelijk tot nul. Deze aanpak heeft geresulteerd in significante verbeteringen in de uitkomsten van patiënten met vroege RA. Omdat ziekteactiviteit snel en effectief wordt onderdrukt, wordt het functionele vermogen verbeterd tot bijna normaal en wordt progressie van radiologische schade voorkomen. Bij een groot deel van RA-patiënten is het nu mogelijk om medicatie af te bouwen en soms te stoppen.

In de Leidse EAC (early arthritis clinic) hebben we laten zien dat er een kans lijkt te zijn dat ten gevolge van het starten van een effectieve behandeling chroniciteit kan worden voorkomen en langdurige medicijnvrije remissie behaald kan worden.

Tot op heden zijn reumatologen in staat om undifferentiated arthritis (UA)-patiënten zo vroeg mogelijk te herkennen en te behandelen, te beginnen met methotrexaat (MTX), een conventionele synthetische ziekte-modificerende anti-reumatische drug (csDMARD), in overeenstemming met EULAR / ACR aanbeveling 1 over de behandeling van vroege artritis.

Hoewel de voordelen van vroege start van de behandeling voor patiënten met RA duidelijk zijn, is dit voor patiënten met UA minder het geval. Sommigen hebben mogelijk alleen tijdelijke symptoomverlichting nodig met analgetica, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en / of een enkele injectie met corticosteroïden, omdat bij maximaal 30% van de UA-patiënten de symptomen in spontane remissie gaan.

Toch blijft de meerderheid van de UA-patiënten chronische artritis hebben, ongeveer de helft daarvan gaat over naar classificeerbare RA. Er zijn maar weinig onderzoeken die hebben getest of vroege behandeling met DMARDs in UA leidt tot inductie van remissie of zelfs eerdere symptoomverlichting.

Methotrexaat (met dosisaanpassing gericht op lage ziekteactiviteit (Disease Activity Score, DAS $\leq$ 2.4)) is vergeleken met een placebo in de PROMPT-studie bij 110 patiënten met ongedifferentieerde artritis (UA). De resultaten toonden aan dat bij patiënten met positieve ACPA, methotrexaat (MTX) progressie naar RA voorkwam. Echter, toen MTX na 12 maanden werd gestopt, gingen de meeste patiënten nog steeds vooruit. Bij UA-patiënten zonder ACPA presteerde MTX niet beter dan placebo.

Als een vroege DMARD-behandeling beter is dan afwachten, is MTX de beste optie voor de behandeling van UA? Ondanks dat het de *hoeksteen* van RA-behandeling is, is MTX als initiële monotherapie alleen succesvol bij het induceren van vroege remissie bij een minderheid van patiënten met classificeerbare RA.

Vooraf bij het streven naar snelle werkzaamheid is een nadeel van MTX dat het traag werkt. Internationale aanbevelingen adviseren daarom om vroege RA-patiënten (tijdelijk) gelijktijdig te behandelen met corticosteroïden. En ondanks dat het over het algemeen veilig is, wordt MTX bij veel patiënten geassocieerd met misselijkheid, malaise en verhoogde leverenzymen.

Van een recent ontwikkeld multi-target antireumatisch geneesmiddel, JAK-remmer baricitinib, is aangetoond dat het sneller werkt dan MTX bij patiënten met vroege RA. Het kan ook effectiever zijn dan MTX bij het induceren van snelle

remissie bij patiënten met UA. Als dit het geval is, moet worden beantwoord of patiënten dan onmiddellijk kunnen stoppen met baricitinib, of dat het beter is om nog 6 maanden door te gaan om terugval te voorkomen en genezing te verzekeren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Het bewerkstelligen van:

- wat de beste behandeling is, MTX of baricitinib, om een **snelle verlichting van de symptomen van recent ontstane UA te garanderen, op basis van klinische en door de patiënt gerapporteerde resultaten vanaf baseline tot 3 maanden.

Secundaire doelen:

Het bewerkstelligen van:

- wat de beste strategie is om vroege remissie (binnen 3 maanden) van recent ontstane ongedifferentieerde artritis (UA) te verzekeren: vroege behandeling met methotrexaat (MTX) of baricitinib of vertraagde behandeling in het geval dat spontane remissie niet binnen 3 maanden optreedt.
- wat de beste strategie is om genezing (of langdurige medicijnvrije remissie) van recent ontstane UA te bereiken: vroege behandeling met MTX of baricitinib
- Wat is de beste behandeling om progressie van vroege artritis naar reumatoïde artritis te voorkomen (of uit te stellen)
- wat de beste behandeling is wat betreft de (in)tolerantie van patiënten voor medicatie en gemelde bijwerkingen (inclusief depressieve gevoelens) en medicijntoxiciteit in de loop van de tijd
- wat de beste behandeling is om na verloop van tijd een optimaal functioneel vermogen te garanderen
- wat de beste behandeling is wat betreft de tevredenheid van patiënten over de behandeling, die na 3 maanden moet worden beoordeeld voor NSAID's, MTX of baricitinib

- Verkenningdoelen:

- * identificeren van potentiële patiënt- en / of ziektekenmerken die geassocieerd zijn met klinische respons en ziekte-uitkomsten in de 3 behandelingsstrategieën.
- * identificeren van potentiële factoren in ziekteperceptie en / of copingstrategieën van patiënten die worden geassocieerd met functionele resultaten en kwaliteit van leven (HAQ en SF-36) ongeacht ziekteactiviteit.

Onderzoekopzet

Dit zal een enkel geblindeerde (met behulp van onafhankelijke beoordelaars van ziekteactiviteit) gerandomiseerde klinische studie met meerdere centra zijn.

Studiegroep expertise

Onze studiegroep is uitstekend voorbereid om het voorgestelde onderzoek uit te voeren en te voltooien. In Nederland bestaat er een vaste methodiek om patiënten met (vermoedelijke) artritis zo snel mogelijk door te verwijzen naar de reumatoloog. In onze poliklinieken voor reumatologie hebben we *slots* gereserveerd voor dergelijke patiënten om verwijzingsvertragingen te voorkomen. Sinds 1997 volgen we deze patiënten systematisch op in de Leiden Early Arthritis Clinic (EAC). Sinds 1993 werken we samen met reumatologen in ziekenhuizen in het zuidwesten van Nederland door middel van de Stichting Toegepast Reumatologisch Onderzoek. Samen hebben we verschillende grote multicenter-onderzoeken gedaan bij patiënten met vroege RA en / of UA om de behandelstrategieën voor deze patiënten te verbeteren: de BeSt-studie, PROMPT-studie en IMPROVED studie. Gecombineerd hebben deze studies geresulteerd in meer dan 90 publicaties in belangrijke reumatologische tijdschriften. In navolging van gegevens uit het Leidse 'klinisch verdachte artralgie' (CSA) cohort, doen we momenteel een doorlopend multicenter gerandomiseerd klinisch onderzoek om methotrexaat tegen placebo te testen om te zien of (en in welke) patiënten met CSA-ontwikkeling van klinische artritis kan worden voorkomen. Zo hebben we aangetoond voorop te lopen bij het ontwikkelen van behandelverbeteringen voor patiënten met artritis en hebben we de infrastructuur, kennis en ervaring om de momenteel voorgestelde studie uit te voeren.

Aard en omvang van de last en risico's verbonden aan participatie, baten en groepsgebondenheid

Patiënten wordt gevraagd om elke drie maanden terug te keren voor studiebezoeken, om daarbij fysieke onderzoeken en laboratoriumtests te ondergaan (ca. 6 ml per bloedafname), meerdere vragenlijsten in te vullen, röntgenfoto's van handen en voeten te laten maken om de 6 maanden en het behandelingsprotocol te volgen zoals bepaald door randomisatie. Alle behandelingen in dit onderzoek zijn geregistreerde medicijnen, routinematig gebruikt voor de behandeling van vroege artritis, met uitzondering van baricitinib, wat momenteel is goedgekeurd en wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis, maar niet wordt gebruikt voor vroege ongedifferentieerde artritis. Dit zal in deze studie als studiemedicijn worden verstrekt.

De voordelen van deelname houden verband met de voordelen van intensieve monitoring en nauwe toegang tot zorg tijdens het onderzoek, en de potentiële toegang tot behandeling met baricitinib, waarvan in onderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis bewezen is dat het steeds sneller en effectiever is dan methotrexaat en daarnaast ook veilig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na geïnformeerde toestemming ('informed consent') worden patiënten gerandomiseerd naar drie behandelingsgroepen: - arm 1: behandel symptomatisch met NSAID of COXIB en een enkele dosis intramusculaire of lokale intra-articulaire corticosteroïden en wacht op spontane

remissie. - arm 2: methotrexaat (of sulfasalazine als alternatief) verhoogd tot de maximaal getolereerde dosis in 4 weken en een enkele dosis intramusculaire of lokale intra-articulaire corticosteroïden. NSAID of COXIB toegestaan. - arm 3: baricitinib en een enkele dosis intramusculaire of lokale intra-articulaire corticosteroïden. NSAID of COXIB toegestaan. Totale studieduur per patiënt: 12 maanden

Inschatting van belasting en risico

Patiënten wordt gevraagd om elke drie maanden terug te keren voor studiebezoeken, om fysieke onderzoeken en laboratoriumtests te ondergaan (ca. 6 ml per bloedafname), meerdere vragenlijsten in te vullen, röntgenfoto's van handen en voeten te laten maken om de 6 maanden en het behandelingsprotocol te volgen zoals bepaald door randomisatie. Alle behandelingen in dit onderzoek zijn geregistreerde medicijnen, routinematig gebruikt voor de behandeling van vroege artritis, met uitzondering van baricitinib, wat momenteel is goedgekeurd en wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis, maar niet wordt gebruikt voor vroege ongedifferentieerde artritis. Dit zal in de huidige studie als studiemedicijn worden verstrekt.

De voordelen van deelname hangen samen met de voordelen van intensieve monitoring en nauwe toegang tot zorg tijdens het onderzoek, en de potentiële toegang tot behandeling met baricitinib, waarvan in onderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis bewezen is dat het sneller en effectiever is dan methotrexaat en daarnaast veilig.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

inclusie criteria:

- ≥ 18 en < 65 jaar oud, in staat om informed consent te tekenen (in het Nederlands of Engels), en in staat om de vragenlijsten in te vullen in het Nederlands (of engels indien beschikbaar)
- klinische diagnose 'ongedifferentieerde artritis' van tenminste 1 gewricht, niet voldoende aan ACR/EULAR 2010 criteria voor reumatoïde artritis.
- symptomen van artritis korter dan 1 jaar aanwezig
- Andere diagnoses die artritis kunnen veroorzaken zijn verworpen (inclusief: infectie, (pseudo-)jicht, artritis psoriatica, niet reumatoïde auto-immuun ziekte, paraneoplastische artritis.
- DAS > 1.6 en tenminste 2 pijnlijke en gezwollen gewrichten
- Geen zwangerschapswens, het geven van borstvoeding of een kind verwekken gedurende de studie
- geen contra-indicatie voor behandeling met NSAIDs, methotrexaat (of sulfasalazine of leflunomide als alternatief) en baricitinib.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

- Alcohol- of middelen misbruik, huidig rookgedrag of een lange geschiedenis van roken
- Immuungecompromiteerde status door co-morbiditeit of co-medicatie
- leukopenie $< 3 \times 10^9/l$ en/of neutropenie $< 1 \times 10^9/l$
- hemoglobine $< 5 \text{ mmol/l}$
- verhoogde leverenzymen $> 3 \times$ de bovenste limiet waarde van normaal
- nierinsufficiëntie met een geschatte klaring (eGFR) $< 60\%$

- Beeld van interstitiële longziekte op X-thorax
- Onderhoudsbehandeling met corticosteroïden >10mg prednison (of equivalent daarvan) per dag.
- actieve of chronische infectie, terugkerende serieuze infectie(s) in de laatste 4 maanden, latente tuberculose bij een patient die anti tuberculose therapie weigert, hepatitis B met positieve DNA virus load van hepatitis C met positieve RNA virus load, patienten met anti-HB2 en anti HBc antilichamen die monitoring van hepatitis B DNA expressive weigeren.
- verhoogde kans om artieriele of veneuze trombose te ontwikkelen of verhoogde kans op grote cardiovasculaire events in kaart gebracht door de behandelend reumatoloog. Risico op arteriële trombose wordt gebaseerd op berekening van de 'CVRM SCORE', inclusief cholesterolverhouding, systolische bloeddruk, leeftijd, geslacht, diabetes, voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en rookstatus. Alleen patiënten in de "groene" categorie van de NHG CVRM tabel zullen geïnccludeerd worden.
- verhoogd risico op kanker: dit is inclusief patiënten met een geschiedenis van maligniteit (behalve basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, cervixcarcinoom in situ en solide maligniteiten die > 10 jaar geleden curatief behandeld zijn, bv. schildklierkarcinoom)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	17-02-2021
Aantal proefpersonen:	111
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	celecoxib, etoricoxib, parecoxib
Generieke naam:	Coxibs (cox 2 remmer)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Methotrexaat
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	methylprednisolon
Generieke naam:	glucocorticoïden
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)
Generieke naam:	niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Olumiant
Generieke naam:	Baricitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2019-004359-35-NL
CCMO	NL73202.058.20
Ander register	NL8195