

Klinische effectiviteit van 2 treat to target strategieën, standaard therapie vergeleken met secukinumab in een vroege fase, voor de behandeling van matige tot ernstige artritis psoriatica: een gerandomiseerd onderzoek met parallele groepen.

Gepubliceerd: 08-07-2019 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Primaire doel: Het vergelijken van de effectiviteit van secukinumab en standaard therapie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met Artritis Psoriatica (PsA) op de ACR50 response na 6 maanden. Secundaire doelen: Het vergelijken van de effectiviteit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55356

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandelstrategieën met als doel Minimale Ziekte Activiteit in PsA.

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Synovia- en bursa-aandoeningen
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

psoriatische artritis; Gewrichtsontsteking die mensen met de huidaandoening psoriasis treft

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Artritis Psoriatica, Behandelstrategieën, Secukinumab, Standaardzorg

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De ACR50 respons word gebruikt voor het bepalen van de effectiviteit na 6 maanden. Een proefpersoon heeft een ACR50 respons bereikt als, en alleen als, hij/zij voldoet aan de onderstaande drie criteria:

1. Er is een $\geq 50\%$ verbetering van het aantal pijnlijke gewrichten (gebaseerd op 68 gewrichten)
2. Er is een $\geq 50\%$ verbetering van het aantal gezwollen gewrichten (gebaseerd op 66 gewrichten)
3. Er is een $\geq 50\%$ verbetering van drie van de vijf volgende domeinen:
 - De globale beoordeling van ziekte activiteit door de patiënt (gemeten op een VAS-schaal 0-100)
 - De globale beoordeling van ziekte activiteit door de arts (gemeten op een VAS-schaal 0-100)
 - De beoordeling van de pijn door de patiënt (gemeten op een VAS-schaal 0-100)
 - Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI©) score

- CRP of BSE

Secundaire uitkomstmaten

- ACR20 en ACR70 na 6 maanden;
- ACR20/50/70 na 12 maanden;
- Modified Minimal Disease Activity (MDA-Joints) (gewijzigde minimale ziekteactiviteit - gewrichten): Gebaseerd op het bereiken van telling van <1 gezwollen gewricht (SJC) en < 1 pijnlijk gewricht (TJC; 66/68 SJ/TJ tellingen), plus 3 van 5 van de volgende afkapwaarden: Lichaamsoppervlakte (BSA) < 3%, beoordeling pijn door de patiënt, (visuele analoge schaal [VAS] < 15, algemene beoordeling van de ziekteactiviteit door de patiënt (VAS) < 20, HAQ < 0,5, pijnlijke enthesiale punten < 1 (gebaseerd op de zogenaamde Leeds Enthesitis Index - LEI). Dit wordt na 6 en 12 maanden bepaald.
- VLDA (Very Low Disease Activity), DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) en PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) na 6 en 12 maanden;
- SF-36 (36-items, patiënt gerapporteerde vragenlijst over de gezondheid), BRAF (Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire) en PSAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease Questionnaire) na 12 maanden;
- PCQ (Psychological Capital Questionnaire) at 12 months;
- The PsA-modified Sharp/van der Heijde score (SHS) at 12 months.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Artritis Psoriatica (PsA) is een chronische aandoening waarbij er gewrichtsontstekingen ontstaan. De prevalentie wordt geschat op 0,5% in de algemene populatie. De ziekte uit zich in de huid, gewrichten, spieraanhechtingen en wervelkolom. Dit kan resulteren in gewrichtsschade, structurele verandering van de spieraanhechtingen en wervelkolom, indien onbehandeld. Daarnaast kan het een dramatisch effect hebben op de kwaliteit van leven voor de patiënt. In de afgelopen jaren zijn de behandel opties flink toegenomen.

Eén van deze behandelingen is de treat-to-target behandeling. In reumatoïde artritis (RA) is reeds gebleken dat deze behandelstrategie effectief is en zorgt voor minder progressie van erosies, meer medicatie vrije remissie en een betere kwaliteit van leven. Treat-to-target is een behandelstrategie waarbij de behandeling zodanig wordt geoptimaliseerd dat vooraf gespecificeerde behandeldoelen (bijv. remissie of lage ziekte activiteit) behaald en behouden wordt.

In PsA is de treat-to-target therapie alleen onderzocht door Coates et al. In de TICOPA studie werden twee behandelarmen met elkaar vergeleken, namelijk de standaard therapie met een 'tight control' benadering. In de 'tight control' arm werd een step-up benadering gebruikt, waarbij patiënten begonnen met methotrexaat, sulfasalazine en vervolgens een TNF blokker indien ze het vooraf gespecificeerde behandelgoal van minimale ziekte activiteit (MDA) niet behaalden. Patiënten in de 'tight control' arm hadden een hogere kans (odds) op het bereiken van een ACR20 respons in vergelijking met de standaard therapie (odds ratio 1.91, 95% CI 1.03-3.55; $p=0.04$). ACR50, ACR70 en PASI 75 vertoonden gelijkwaardige resultaten. Echter, enthesitis en dactylitis vertoonden geen verschil op het gebied van progressie van schade tussen beide armen. Dit toont aan dat een treat-to-target therapie in de TICOPA studie geen verbetering liet zien voor alle parameters en dat er meer onderzoek nodig is naar deze behandelstrategie.

Studies bij patiënten met RA hebben reeds aangetoond dat vroege agressieve treat-to-target therapie patiënt-gerelateerde uitkomsten verbetert. Uit de BEST studie en TREACH studie kwam naar voren dat combinatie therapie bij RA een beter effect heeft op gewrichtsschade en medicatie vrije remissie dan mono-therapie. Voor PsA is dit echter nog niet onderzocht.

De eerste lijns medicatie die gebruikt werd in de TICOPA studie is methotrexaat. Het gebruik van methotrexaat is controversieel voor PsA. Uit studies is reeds gebleken dat het een positief effect heeft op psoriasis, echter is er weinig tot geen bewijs voor de effectiviteit van dit middel bij

PsA. Ondanks dat methotrexaat in de praktijk en in richtlijnen vaak wordt genoemd als eerste keus bij de arthritis component van PsA, is het niet zeker wat het effect ervan is op inflammatoire rugpijn, enthesitis of dactylitis. Hieruit is op te maken dat een behandeling gericht op alle componenten van PsA ervoor kan zorgen dat de algehele uitkomst voor de patiënt verbetert.

In de afgelopen jaren is het aantal therapeutische targets voor PsA aanzienlijk toegenomen. Interleukine-17a speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van PsA en de blokkade ervan (middels bijv. secukinumab) heeft veel aandacht ontvangen. In tegenstelling tot methotrexaat heeft dit middel in klinische setting aangetoond een positief effect te hebben op alle componenten van de ziekte, alsmede patiënt gerapporteerde uitkomsten. Onze hypothese is dat de vroege toediening van secukinumab bij patiënten met PsA de treat-to-target behandeling bij deze patiënten zal verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het vergelijken van de effectiviteit van secukinumab en standaard therapie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met Arthritis Psoriatica (PsA) op de ACR50 response na 6 maanden.

Secundaire doelen:

Het vergelijken van de effectiviteit van twee behandelarmen; standaard therapie (arm 1) en vroege secukinumab (arm 2) op de uitkomstmaten:

- ACR 20 en ACR 70 respons na 6 maanden.
- ACR 20, ACR 50 en ACR 70 respons na 12 maanden
- MDA en VLDA (very low disease activity) na 6 en 12 maanden
- DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) score en PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) na 6 en 12 maanden.

Het vergelijken van de kwaliteit van leven tussen beide behandelarmen met de vragenlijsten:

- SF 36 (Short Form 36)
- PSAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease)
- BRAF (Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue)

Het vergelijken van werkprestaties (presentie en absentie) na 12 maanden tussen beide behandelarmen.

Het vergelijken van radiologische schade na 12 maanden tussen beide behandelarmen met:

- PsA modified Sharp vd Heijde (SHS)

Het in kaart brengen van de kosten-effectiviteit tussen beide behandelarmen.

Onderzoeksopzet

De STAMP trial is opgezet als een gerandomiseerde, gecontroleerde, open label, multicenter studie met parallele groepen waarin twee treat-to-target behandelstrategieën binnen een cohort worden vergeleken. Patiënten worden hierbij ingedeeld in één van onderstaande armen:

1. Arm 1 - Standaard zorg: Deze zorg is gebaseerd op data uit het reeds lopende DEPAR cohort en interviews met Nederlandse reumatologen.
2. Arm 2: Secukinumab arm: Hierbij starten patiënten de behandeling met 300mg secukinumab.

De behandeling in beide armen wordt geëscaleerd op basis van een 3-maandelijkse evaluatie op het wel/niet behalen van het vooraf gespecificeerde behandeldoel (MDA).

Voor dit onderzoek wordt een Trials Within Cohorts (TWiCs) opzet gebruikt. Bij deze opzet worden reguliere observaties gedaan bij een lopend centraal cohort van patiënten die "standaard therapie" ontvangen. Met een willekeurige groep patiënten binnen dit cohort kan vervolgens een trial worden opgezet waarin alternatieve therapieën onderzocht kunnen worden. Dit zorgt voor een betere vertaling van studieresultaten naar de klinische praktijk en voorkomt bias, omdat patiënten enkel ziekte-specifieke informatie ontvangen. Daarnaast helpt een dergelijke opzet bij de inclusie van patiënten in beide cohorten, zorgt het voor routine verzameling van lange termijn uitkomsten en verhoogt het de efficiëntie. Het lopend DEPAR cohort zal functioneren als het centrale cohort. Patiënten bij wie PsA wordt gediagnosticeerd én die voldoen aan de inclusie criteria wordt gevraagd mee te doen aan de treat-to-target study. Indien ze dit weigeren, zullen ze (bij toestemming) wel worden opgenomen in het centrale cohort.

Patiënten die van de reumatoloog de diagnose PsA, volgens de CASPAR criteria voor Artritis Psoriatica, krijgen komen in aanmerking voor de STAMP-trial, indien zij zich presenteren met een oligoartritis (twee tot vijf aangedane gewrichten) of polyartritis (vijf of meer aangedane gewrichten).

De bezoekenmomenten van patiënten wordt gepland bij diagnose (baseline) en op maand 3, 6, 9 en 12. Na 6 weken wordt hen gevraagd een vijftal vragenlijsten in te vullen. Tijdens de 3-maandelijkse visites worden patiënten klinisch onderzocht op de mate van ziekte activiteit en ontvangen zij een aantal vragenlijsten om in te vullen. Extra bezoekenmomenten worden enkel gepland bij klinische noodzaak ter aanpassing van de medicatie. Gebaseerd op de uitkomsten van de evaluatiemomenten wordt berekend of de patiënt het punt van MDA heeft bereikt. Indien niet, dan wordt de medicatie volgens het schema geëscaleerd. Indien wel, dan wordt de huidige medicatie gecontinueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze treat-to-target studie bevat twee armen: ARM 1: Standaard therapie De therapie in voor deze arm wordt gedefinieerd als de "standaard behandeling" door reumatologen voor de behandeling van oligo- en polyarticulaire PsA. De eerste stap (stap 1) bestaat uit methotrexaat monotherapie (startdosering 15mg/week, ophogend tot 25mg/week na 6 weken). Daarnaast wordt alle patiënten bij diagnose 80mg triamcinolon of 120mg depomedrol intramusculair (im) toegediend. In het geval van een non-response, wordt sulfasalazine 2dd1000mg toegevoegd aan de monotherapie van stap 1 (stap 2). Indien beide DMARD's onvoldoende effect boeken, wordt de behandeling geëscaleerd door toevoeging van een biologische DMARD. In deze studie is dat een TNF blokker (stap 3). Wanneer de combinatie van twee DMARD's en een eerste TNF blokker faalt, dan wordt de TNF blokker omgewisseld voor een andere TNF blokker (stap 4). De keuze van de specifieke TNF blokker wordt gemaakt door de behandelend reumatoloog. De dosering van de TNF blokkers zal de standaarddosering bedragen zoals ook beschreven in de huidige richtlijnen. Tevens wordt foliumzuur 10mg/week bij elke stap van de behandel arm voorgeschreven. ARM 2: Secukinumab Proefpersonen in deze arm wordt secukinumab 300 mg/maand voorgeschreven, met een oplaaddosis van de eerste 4 300mg injecties wekelijks, in combinatie met methotrexaat 15mg/week. Daarnaast wordt alle patiënten bij diagnose 80mg triamcinolon of 120mg depomedrol intramusculair (im) toegediend (stap 1). Secukinumab is niet geregistreerd als eerste-lijns behandeling van PsA en wordt vanuit de nationale richtlijnen daarom niet vergoed. Novartis zal in deze studie dit middel aanleveren. In het geval stap 1 onvoldoende effect heeft, wordt de behandeling gewijzigd naar methotrexaat 25mg/week met een TNF blokker (stap 2). Indien met deze behandeling geen MDA wordt bereikt na 3 maanden wordt de TNF blokker gewijzigd naar een andere TNF blokker, methotrexaat blijft ongewijzigd (stap 3). Bij alsnog onvoldoende effect wordt de TNF blokker gewijzigd naar apremilast 2dd30mg, methotrexaat blijft ongewijzigd (stap 4). Tevens wordt foliumzuur 10mg/week bij elke stap van de behandel arm voorgeschreven.

Inschatting van belasting en risico

We zijn van mening dat het uitvoeren van dit onderzoek gerechtvaardigd is, wanneer we een afweging maken van het aantal bezoeken/momenten/de belasting voor de patiënt de kennis die we gedurende dit onderzoek zullen opdoen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een nieuwe diagnose van artritis psoriatica middels CASPAR criteria <3 maanden geleden.
2. Minimaal twee gezwollen gewrichten.
3. Patiënten moeten in staat zijn met de onderzoeker te kunnen communiceren en voldoende begrip hebben van de studievereisten om aan de studie deel te nemen. Ze geven schriftelijk informed consent; ondertekend en gedateerd alvorens hun deelname aan de studie.
4. Mannelijke en vrouwelijke patiënten tussen de leeftijd van 18 en 80 jaar.
5. Vrouwen bij wie conceptie mogelijk is of mannen wiens partner de lichamelijke capaciteit zwanger te raken, moeten de garantie kunnen geven dat zij of hun partner een effectief anticonceptiemiddel gebruikt gedurende de trial en gedurende drie maanden na het beëindigen van het onderzoek, zoals ook gebeurd in de standaard praktijk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aangetoonde infectieuze of maligne aandoening(en) verworven binnen 3 maanden

- voorafgaand aan screening en vastgesteld door een gecertificeerd clinicus.
2. Huidige of eerdere behandeling met DMARD's (incl. methotrexaat, leflunomide of sulfasalazine) of biologicals (incl. TNF, IL12/23 of anti IL-17 therapie).
 3. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, waarin zwangerschap gedefinieerd wordt als de status van een vrouw vanaf het moment na conceptie tot terminatie van gestatie, bevestigd door een positieve hCG bepaling in het lab.
 4. Vrouwen die zwanger kunnen worden, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden, behalve wanneer ze effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de studie.
 5. Onderliggende metabolische, hematologische, renale, hepatische, pulmonale, neurologische, endocriene, cardiale, infectieuze of gastro-intestinale aandoeningen die volgens de onderzoeker immuungecompromitteerd zijn voor de patiënt en/of voor de patiënt een onacceptabel risico vormen voor immunomodulerende therapie.
 6. Significante medische problemen of aandoeningen, inclusief maar niet gelimiteerd tot het volgende: ongecontroleerde hypertensie (>160/95 mmHg), hartfalen (New York Association status klasse III of IV) en ongecontroleerde diabetes.
 7. Een medische voorgeschiedenis van klinisch significante leverziekte of leverschade aangeduid door abnormale leverfunctie bepalingen, zoals ASAT, ALAT, AF of serum bilirubine. De onderzoeker hoort hierbij de volgende criteria in acht te nemen: Elke individuele parameter mag niet 2x de upper limit of normal (ULN) overstijgen. Een individuele parameter die tot en met 2xULN bedraagt moet z.s.m. opnieuw worden bepaald en in elk geval alvorens de patiënt wordt geïncubeerd/gerandomiseerd, ter voorkoming van fouten in het lab.
 8. Een medische voorgeschiedenis van renaal trauma, glomerulonefritis of proefpersonen met 1 nier of hen die een glomerulaire filtratie snelheid (GFR) hebben van < 30 ml/min.
 9. Actieve systemische infecties gedurende de laatste twee weken (behalve verkoudheid) voorafgaand aan randomisatie.
 10. Een medische voorgeschiedenis van aanhoudende, chronische of recidiverende infectieuze aandoeningen of een tuberculose infectie, gedefinieerd als óf een positieve PPD huidtest óf een positieve quantiferon TB-Gold test die onbehandeld of onvoldoende behandeld is volgens de nationale richtlijnen.
 11. Reeds bekende infectie met HIV, hepatitis B of hepatitis C gedurende screening of randomisatie.
 12. Een medische voorgeschiedenis van lymfoproliferatieve ziekte of een bewezen maligniteit of een geschiedenis van maligniteiten in één/meerdere orgaansystemen in de voorafgaande 5 jaar (behalve basaalcel carcinomen, behandelde actinische keratose zonder tekenen van recidief in de voorafgaande 3 maanden, cervicaal carcinoom in situ, of non-invasieve maligne poliepen van het colon die reeds verwijderd zijn).
 13. Huidige actieve, ernstige ongecontroleerde ziekte waardoor patiënt ongeschikt wordt geacht om mee te doen naar mening van de klinische onderzoeker.
 14. Ongeschikt of niet bereid om herhaalde venapuncties te ondergaan.
 15. Elke medische of psychiatrische reden welke volgens de mening van de

onderzoeker patiënt uitsluit van randomisatie.

16. Voorgeschiedenis in de laatste 6 maanden voor randomisatie van drug en alcohol misbruik.

17. Prednison gebruik in de 8 weken voor randomisatie indien intramusculair of oraal of binnen 4 weken indien gebruik intrarticulair.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	23-12-2019
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Consentyx
Generieke naam:	Secukinumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2018-004724-11-NL
CCMO	NL68512.078.18