

# De effectiviteit van TOcilizumab in vergelijking met Prednison bij patiënten met Reumatoïde Artritis

Gepubliceerd: 22-07-2019 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primair: onderzoeken van de effectiviteit van toevoegen van TCZ s.c. versus 10mg prednison aan een stabiele achtergrondbehandeling van csDMARDs.

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                      |
| <b>Type aandoening</b>      | Synovia- en bursa-aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56342

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TOPIRA

### Aandoening

- Synovia- en bursa-aandoeningen

### Synoniemen aandoening

RA, Reuma

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** Hoffmann-La Roche,Roche

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Prednison, Reumatoïde artritis, Tocilizumab

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Delta CDAI van baseline tot 6, 9 en 12 maanden.

### Secundaire uitkomstmaten

- Delta CDAI van baseline tot 6 maanden
- Delta SDAI en delta DAS28 van baseline tot 12 maanden.
- Drug retention rate
- Switch rate (van de ene naar de andere behandelarm)
- Gemiddelde dosis TCZ of prednison van baseline tot 12 maanden.
- ACR20, ACR50, and ACR70 response, en EULAR good of moderate response
- Proportie patiënten die klinische remissie bereiken gedefinieerd door verschillende criteria
- Tijd tot bereiken van klinische remissie
- Proportie patiënten die lage ziekteactiviteit bereiken gedefinieerd door verschillende criteria
- Delta Sharp/van der Heijde (SvH) score van baseline tot 12 maanden
- Delta kwaliteit van leven van baseline tot 12 maanden (EQ5D)
- Delta dagelijks functioneren van baseline tot 12 maanden (HAQ)
- Delta vermoeidheid (FACIT-F), slaapkwaliteit (PSQI) en angst en depressie (HADS) van baseline tot 12 maanden.
- Directe medische en niet-medische kosten en indirecte kosten (Health Care Utilisation and Work Productivity Questionnaire), en geobserveerd

medicatiegebruik en aantal visites aan de reumatologie kliniek.

- Quality Adjusted Life Years (gebaseerd op EQ5-D utiliteitsscores over de tijd).

Secondaire Safety eindpunten:

- GC Toxicity Index (GTI, paragraaf 9.2.1) score op 6, 9 en 12 maanden
- Proportie patiënten die  $\geq 1$  of categorie van de GTI bereikt
- Proportie patiënten die  $\geq 1$  TCZ-geassocieerde AE heeft (paragraaf 9.2.1)
- Proportion patiënten die  $\geq 1$  SAE heeft
- Het aantal AEs van de GTI, het aantal TCZ-geassocieerde AEs en het aantal SAEs per patient

HandScan substudy:

- Delta in total spectral optical intensity (SOI) (range 0-66) en in som van het aantal ontstoken gewrichten (range 0-22) van baseline tot 12 maanden.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

RA patiënten die veel last houden van hun gewrichten ondanks behandeling met klassieke reumaremmende medicijnen, kunnen met tocilizumab behandeld worden of met prednison.

Tocilizumab is een biological, specifiek gericht tegen een ontstekingsmediator, namelijk IL-6, met goede effectiviteit t.a.v. remming van gewrichtsontsteking en radiologische schade. Jaarlijkse behandeling kost zo'n 15.000 euro. Ook prednison heeft goede ontstekingsremmende werking en remt gewrichtsschade, maar kost slechts een paar honderd euro per jaar. Beide middelen kunnen ook bijwerkingen veroorzaken. Het is onbekend of tocilizumab effectiever is dan prednison om de ziekte te onderdrukken, en of er minder bijwerkingen optreden

dan met prednison. Daarnaast is onbekend of behandeling met tocilizumab kosteneffectief zou zijn tot behandeling met prednison. Een vergelijkende studie is nooit eerder gedaan.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: onderzoeken van de effectiviteit van toevoegen van TCZ s.c. versus 10mg prednison aan een stabiele achtergrondbehandeling van csDMARDs.

## **Onderzoeksopzet**

Het betreft een multicenter, pragmatische, gerandomizeerde open label trial, gecoördineerd door de afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie van het UMC Utrecht.

RA patiënten worden gerandomiseerd in een ratio van 1:1 naar een behandeling met tocilizumab (s.c. 162mg/wk) of prednison (oraal 10mg/dag), als aanvulling op stabiele achtergrondbehandeling met csDMARDs.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Arm 1: Tocilizumab subcutaan 162 mg/ week Arm 2: Prednison oraal 10 mg/dag

## **Inschatting van belasting en risico**

Studiebezoeken worden uitgevoerd bij screening en bij baseline en maand 1, 2, 3, 6, 9 en 12 (8 in totaal). Dit schema volgt regelmatige bezoeken aan de polikliniek in standaardbehandeling voor RA-patiënten met actieve ziekte. Gewrichtsonderzoek zal worden uitgevoerd. Röntgenfoto's van handen en voeten en een DEXA-scan zullen worden verricht bij aanvang en na 12 maanden.

Bloedmonsters zullen worden verkregen in overeenstemming met de klinische praktijk. Naast de klinische praktijk zullen IgM-RF en anti-CCP worden bepaald. Ook voor de patiënten gerandomiseerd naar de prednison-arm zal bDMARD-screening worden uitgevoerd wat gebeurt naast de reguliere klinische praktijk: bepaling van HBsAg en HCV, kwantiferontest en X-thorax.

In de handScan-substudie ondergaan patiënten bovendien een HandScan tijdens de driemaandelijke studiebezoeken.

Patiënten zullen ook worden gevraagd om 6 vragenlijsten in te vullen tijdens de driemaandelijke studiebezoeken, wat 20-30 minuten zal duren. Alle patiënten krijgen actieve medicatie met bekende werkingsmechanismen en vastgestelde effecten bij RA, gebruikt in de klinische praktijk. Aanpassingen van de behandeling zullen worden uitgevoerd volgens het treat-to-target (T2T) -principe volgens vooraf gedefinieerde criteria. De toegediende behandelingsregimes zijn standaard klinische zorg en de handelingen in dit onderzoek zijn grotendeels vergelijkbaar met die in de klinische zorg in deze patiëntengroep. Over het algemeen worden de risico's in deze studie ingeschat

als vergelijkbaar met die van patiënten in de reguliere zorg.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
Utrecht 3584 CX  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
Utrecht 3584 CX  
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)

- Heeft voldoende kennis van de Nederlandse taal om te voldoen aan de eisen van het studie protocol.
- Minstens 18 jaar oud.
- Diagnose RA en voldoet aan 2010 ACR/EULAR criteria voor RA

- Actieve RA, gedefinieerd als een CDAI >10 en minstens 1 gezwollen gewricht van de 28 joint count
- Voor patiënten < 65 jaar oud: Stabiele csDMARD achtergrond medicatie  $\geq 8$  weeks voorafgaand aan de screeningsvisite
- Komt in aanmerking om te starten met een biological volgens de 2019 EULAR richtlijn voor behandeling van RA: voormalige behandeling met  $\geq 2$  csDMARDs of voormalige behandeling met  $\geq 1$  csDMARD in de aanwezigheid van een prognostisch ongunstige factor.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Contra-indicatie voor behandeling met systemische glucocorticoiden (zoals bepaald door de behandelend reumatoloog, in de reguliere zorg)
- Contra-indicatie voor behandeling met TCZ, zoals bepaald door de behandelend reumatoloog of zoals beschreven in SPC. Paragraaf 4.3, pag 33. \*Special warnings and precautions for use\* zoals beschreven in de SPC paragraaf 4.4, pag 33, moeten strikt gevolgd worden.
- gebruik van systemische GCs (inclusief i.a. GCs) binnen 4 weken voorafgaand aan de screeningsvisite
- huidig gebruik van een bDMARD of tsDMARD; deze moeten gestopt zijn voor de start van de studiemedicatie. Wash-out periodes voor bDMARD en tsDMARD moeten de routine zorg volgen.
- Behandeling met een onderzoeksmedicament binnen 4 weken voorafgaand aan de screeningsvisite
- Heeft een andere inflammatoire reumatische diagnose anders dan RA. Secundair Sjogren syndroom is wel toegestaan, net zoals RA-overlap syndromen die primair als RA behandeld worden op het moment van screening.
- Zwangere vrouwen (anamnestisch) of vrouwen die borstvoeding geven, of overwegen zwanger te worden tijdens de studieperiode.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Controle: | Actieve controle groep |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 17-02-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 120                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Prednisolon                                            |
| Generieke naam: | Prednisolon                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Prednison                                              |
| Generieke naam: | Prednison                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | RoActemra                                              |
| Generieke naam: | Tocilizumab                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 22-07-2019       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 02-10-2019       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Datum:              | 19-03-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-04-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 02-12-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 10-12-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 04-05-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 22-05-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 15-09-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 07-04-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-05-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum:              | 28-06-2022                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec                                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 12-07-2022                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec                                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 21-11-2023                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 05-12-2023                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29402

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

### In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2017-003037-28-NL |
| CCMO     | NL68492.041.19         |