

Immunogeniciteit van TNF blokkers ongedaan maken door methotrexaat toevoeging bij IBD patiënten

Gepubliceerd: 26-04-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Tot op heden is het onduidelijk wat de optimale MTX concentratie dient te zijn om antistofvorming gericht tegen anti-TNF medicijnen te remmen en hoe snel dit effect optreedt. Het voorgestelde project heeft als doel om de optimale MTX concentratie (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48064

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunix

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmziekte (Ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-TNF, immunogeniciteit, inflammatoire darmziekte, methotrexaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een combinatie van:

- Volledige afwezigheid van meetbare antistoffen EN
- Meetbare infliximab/adalimumab serum concentraties 6 maanden na start

methotrexaat

Secundaire uitkomstmaten

- Assocociatie tussen intracellular MTX-Glu1-5 concentraties in rode bloed cellen en het onderdrukken van immunogeniciteit
- Assocociatie tussen intracellular MTX-Glu1-5 concentraties in perifere bloed mononucleaire cellen en het onderdrukken van immunogeniciteit
- Assocociatie tussen plasma methotrexaat concentraties en het onderdrukken van immunogeniciteit
- Correlatie tussen MTX-Glu 1-5 concentraties in rode bloedcellen en perifere bloed mononucleaire cellen
- Invloed van het HLA genotype op het therapeutisch effect van methotrexaat
- Tijd tot verdwijnen van detecteerbare antistoffen na toevoegen methotrexaat
- Tijd tot klinische en biochemische respons na toevoegen methotrexaat
- Aantal patiënten in klinische remissie op week 2, 6, 10, 14, 18, 22, en 26 (HBI $\leq$ 4 punten, SCCAI $\leq$ 5 punten)
- Evaluatie aantal bijwerkingen ten gevolge van methotrexaat (met behulp van de

PRO-CTCAE vragenlijst)

- Aantal patiënten in biochemische remissie op week 2, 6, 10, 14, 18, 22, en 26 (CRP < 5 mg/l en fecaal calprotectine < 250 mg/kg)
- Percentage patiënten met ziekte van Crohn met rustige perianale fistels op week 2, 6, 10, 14, 18, 22, en 26 met actieve fistels op baseline
- Percentage patiënten met volledige afwezigheid van meetbare antistoffen gecombineerd met meetbare infliximab/adalimumab serum concentrations op week 2, 6, 10, 14, 18 en 22

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Naar schatting krijgt circa 20% van de patiënten met inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) in Nederland anti-TNF medicijnen (infliximab (IFX) of adalimumab (ADL)). Ongeveer 1 op de 3 patiënten die behandeld worden met TNF blokkers ontwikkelt neutraliserende antistoffen welke gericht zijn tegen deze medicijnen. Immunogeniciteit van TNF blokkers leidt meestal tot lage of zelfs onmeetbare bloed concentraties van IFX en ADL met als gevolg verlies van effect. Veelal wordt in dit soort situaties overgeschakeld naar alternatieve maar duurdere behandelingen, zoals vedolizumab of ustekinumab. Het optimaliseren van anti-TNF therapie bij verlies van effectiviteit door immunogeniciteit is essentieel, niet alleen voor het welzijn van de patiënt (gezondheidswinst) maar ook vanuit economisch oogpunt (budgettaire winst).

Ongecontroleerde studies bij patiënten met de ziekte van Crohn en reumatoïde artritis lieten een therapeutisch voordeel zien van het toevoegen van methotrexaat (MTX) aan IFX of ADL wanneer er verlies van effectiviteit optrad als gevolg van antistofvorming. In een retrospectieve studie leek MTX hierbij effectiever te zijn dan thiopurines (azathioprine en mercaptopurine) in het terugdringen van antistoffen met als gevolg herwonnen effectiviteit van de anti-TNF behandeling. MTX is een goedkoop geneesmiddel dat al meer dan 50 jaar op de markt is voor de behandeling van verschillende chronische inflammatoire aandoeningen, zoals reuma en psoriasis. Honderdduizenden patiënten wereldwijd gebruiken al decennia lang MTX, en de veiligheid van dit geneesmiddel is omstandig gedocumenteerd in de literatuur. Placebo gecontroleerd onderzoek heeft aangetoond dat onderhuidse toediening van MTX ook effectief is bij de behandeling van de ziekte van Crohn.

Doel van het onderzoek

Tot op heden is het onduidelijk wat de optimale MTX concentratie dient te zijn om antistofvorming gericht tegen anti-TNF medicijnen te remmen en hoe snel dit effect optreedt. Het voorgestelde project heeft als doel om de optimale MTX concentratie (gemeten in rode en witte bloedcellen) te bepalen bij IBD patiënten die verlies van respons hebben op IFX of ADL door immunogeniciteit en om te kijken hoe vaak de interventie succesvol is. Dit onderzoek is van grote klinische betekenis omdat het inzicht zal gaan geven in wat de meest optimale MTX dosering is (lees: meest effectieve MTX dosering met de minste kans op bijwerkingen) bij IBD patiënten met dit veel voorkomende klinische probleem. Het is meteen toepasbaar bij toekomstige patiënten, zonder aanpassing van de richtlijnen. Naast de potentiële voordelen voor de patiënt, is de verwachting dat de uitkomst van dit onderzoek ook grote financiële voordelen zal hebben.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, 2-armen studie. Na randomisatie krijgen patiënten gedurende 26 weken methotrexaat subcutaan :

- OF volgens standaard zorg: 25 mg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 15 mg/week
- OF een verlaagde methotrexaat dosering: 25 mg/week gedurende 12 weken, gevolgd door 7.5 mg/week

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie: toevoegen van methotrexaat aan de huidige anti-TNF behandeling (dan wel met infliximab, dan wel met adalimumab) in 2 mogelijke doseringsregimes (groep 1: standaard zorg, groep 2: verlaagde methotrexaat dosering)

Inschatting van belasting en risico

Het doel van de studie is dat patiënten die klinische respons hebben verloren door antistofvorming, weer klinisch responderen op infliximab/adalimumab. Voor deze patiënten groep zijn niet veel therapeutische opties. Door het toevoegen van methotrexaat aan anti-TNF verwachten we dat er een groot gedeelte van de patiënten weer zal responderen op anti-TNF therapie. Hierdoor zal het nog niet nodig zijn dat een patiënt 'out of class' switcht naar een andere biological en zal daarnaast de noodzaak voor een colectomie uitstellen. Het doel is om patiënten weer in klinische remissie te brengen om een 'normale' kwaliteit van leven terug te krijgen.

In totaal zal 8x bloed afgenomen worden, dit is 5x meer ten opzichte van standaard zorg.

Bloedafname heeft een verwaarloosbaar risico en minimale impact op de patiënt. Daarnaast zal de patiënt bij elk studiebezoek gevraagd worden de kwaliteit van leven in kaart te brengen door middel van:

- o 1x klinische ziektescore (SCCAI/HBI)
- o 1x kwaliteit van leven vragenlijst (EQ-5D-5L)

Op week 6 en week 26 (of bij vroegtijdige beëindiging):

- o Door patiënt gerapporteerde bijwerkingen (PRO-CTCAE)

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar (mannen/vrouwen)
- Bevestigde diagnose van de ziekte van Crohn of colitis ulcera op endoscopie en hisopathologie.
- Onderhoudstherapie met infliximab of adalimumab, met of zonder thiopurines (azathiopurine of mercaptopurine)
- Verlies van respons op basis van klinische parameters (HBI >4 punten (Ziekte van Crohn), SCCAI > 5 punten (colitis ulcerosa), en/of patiënten met actief drainerende peri-anale fistels (ziekte van Crohn)) en/of met verhoogde onstekingswaarden (CRP ≥ 5 mg/l en/of fecaal calprotectine ≥ 250 mg/kg))
- Detecteerbare anti-drug antilichamen (ADA) tegen infliximab of adalimumab (≥ 12 AE/ml) met een drug-sensitieve assay
- Sub-therapeutische IFX of ADL spiegels (IFX <3 $\mu\text{g/mL}$, ADL <5 $\mu\text{g/mL}$)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Doorgemaakte intolerantie tegen MTX
- Zwangerschap of gepland zwangerschap in het aankomende jaar (mannen en vrouwen)
- Patiënten met totaal bilirubine, alkaline fosfatase, gamma-glutamyl transferase, AST of ALT meer dan 2x de bovenste limiet van de normaal waarde.
- Patiënten met (verdenking op) leverafwijkingen, zoals primaire scleroserende cholangitis of cirrose

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	60

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Foliumzuur
Generieke naam:	Foliumzuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Metobject
Generieke naam:	Methotrexaat voor injectie
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2018-003594-95-NL
CCMO	NL68115.018.18