

Concentratie-gestuurde dosisreductie versus de standaarddosering in de behandeling van reumatoïde artritis met tocilizumab (TODORA)

Gepubliceerd: 15-05-2019 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2025-520513-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Met dit onderzoek wordt beoogd om de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis te optimaliseren door gebruik te maken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52409

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De TODORA studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Reuma, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jan van Breemen Instituut

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: reumatoïde artritis, reumatologie, therapeutic drug monitoring, tocilizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van deze studie is het verschil in gemiddelde Disease Activity Score in 28 joints (DAS28-BSE) na 28 weken in patiënten met reumatoïde artritis met een medicijnspiegel hoger dan 15 mg/L die gerandomiseerd worden tussen continueren van de standaarddosering en verlenging van het doseringsinterval naar één keer per twee weken.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomsten van de studie zijn om het verschil in 'Clinical Disease Activity Index' (CDAI), 'Simple Disease Activity Index' (SDAI), en 'Health Assessment Questionnaire' (HAQ) tussen de twee groepen te vergelijken; de directe medische kosten van 'Therapeutic Drug Monitoring' (TDM) te onderzoeken; het aantal en de ernst van bijwerkingen in de twee groepen te onderzoeken; te kijken naar het verschil in aantal opvlammingen in ziekteactiviteit (flares) tussen de twee behandelgroepen; om het verschil te bepalen in medicijnspiegel in de interventiegroep tussen de eerste visite en 52 weken daarna; om de relatie tussen dosering, medicijnspiegel en klinische ziekteactiviteit te onderzoeken; om de meest effectieve therapeutische range van tocilizumab vast te stellen; en om het perspectief van de patiënt richting concentratie-gestuurde behandeling te onderzoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Doordat elke patiënt dezelfde dosering van biological ontvangt heeft de behandeling van patiënten met inflammatoire aandoeningen tot op heden plaatsgevonden met een *one size fits all* benadering. De laatste jaren hebben we echter meer kennis opgedaan over de meest optimale medicijnconcentratie in het bloed, wat ons in staat stelt patiënten gericht te gaan behandelen met een hoeveelheid medicijn die ze echt nodig hebben. We hebben bijvoorbeeld gevonden dat een serum concentratie van 1 mg/L tocilizumab al genoeg is om alle aangrijpingspunten van het middel te blokkeren, en dat een medicijnspiegel hoger dan dit daarom waarschijnlijk geen meerwaarde heeft. Aangezien 63% van de reumatoïde artritis patiënten die tocilizumab gebruikt in een standaarddosering een concentratie heeft die hoger is dan 15 mg/L, en dus overbehandeld wordt, willen we onderzoeken of deze patiënten hun dosering kunnen halveren door het interval tussen de doseringen te verlengen, zonder dat de ziekteactiviteit toeneemt. Er zijn verschillende voordelen van deze aanpassing vergeleken met de huidige behandelstrategie. Eén hiervan is dat het waarschijnlijk resulteert in lagere medicijnkosten, die flink kunnen oplopen voor biologicals. Een ander voordeel is dat het aantal bijwerkingen, voornamelijk infecties, waarschijnlijk zal afnemen als er minder medicijn aanwezig is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2025-520513-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Met dit onderzoek wordt beoogd om de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis te optimaliseren door gebruik te maken van de medicijnspiegels. Wij denken dat het hiermee namelijk mogelijk is om kosten te besparen op dit dure middel en om bijwerkingen, voornamelijk infecties, te voorkomen. Het doel van dit multicenter onderzoek is tevens om de kennis over *Therapeutic Drug Monitoring* in het algemeen te vergroten, zowel onder patiënten als reumatologen, om de implementatie hiervan in de praktijk te bevorderen, ook bij andere biologicals dan tocilizumab.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een internationaal gerandomiseerd multicenter onderzoek met een follow-up van 12 maanden waarin patiënten met reumatoïde artritis die ten minste de afgelopen zes maanden tocilizumab subcutaan hebben gebruikt in een standaarddosering kunnen worden geïnccludeerd. Patiënten zijn eerder niet succesvol behandeld met synthetische DMARD's en hebben mogelijk gefaald op therapie met andere biologicals, zoals TNF- α blokkers. Tijdens de

baselinevisite wordt bij elke patiënt bloed afgenomen om de concentratie tocilizumab voor die individuele patiënt te bepalen. Als deze hoger is dan 15 mg/L zal de patiënt gerandomiseerd worden tussen de interventiegroep, waarin de medicatie wordt afgebouwd, en de controlegroep, waarin de patiënt de standaarddosering blijft ontvangen. Patiënten met een concentratie lager dan 15 mg/L zullen niet worden gerandomiseerd en allemaal de standaarddosering van tocilizumab blijven ontvangen. Deze patiënten hebben maar één follow-up visite, op 52 weken. Bij patiënten die wel gerandomiseerd zijn zullen na de baselinevisite 3-4 studievizites plaatsvinden op week 12, 28, (40) en 52. Externe centra mogen zelf bepalen of de visite van week 40 wel of niet wordt uitgevoerd. Tijdens de visites zal onder andere gewrichts- en laboratoriumonderzoek plaatsvinden om de ziekteactiviteit goed te monitoren, en zal de patiënt worden gevraagd vragenlijsten in te vullen om het functioneren van de patiënt te kunnen beoordelen. Ook wordt bloed afgenomen bij de patiënt om hierin achteraf de concentratie van tocilizumab tijdens elke visite te kunnen bepalen. Als patiënten hiervoor kiezen zullen ze ook nog tijdens de visite op 12 weken en tweemaal thuis een vingerprik doen om ook op deze momenten de spiegel van tocilizumab te kunnen meten.

De gegevens die tijdens de studie worden verkregen zullen worden gebruikt om te analyseren of de patiënten die de medicatie afbouwen hun reumatoïde artritis net zo goed onder controle houden als de patiënten die de standaarddosering blijven gebruiken. De medicijnspiegels en andere patiëntgegevens zullen tevens worden gebruikt om een model te ontwikkelen dat de farmacokinetiek en -dynamiek van het middel in kaart brengt. Dit model zal worden doorontwikkeld tot een algoritme dat in de toekomst hopelijk gebruikt kan worden om de juiste dosering voor iedere patiënt te bepalen en de behandeling dus nog meer te optimaliseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de interventiegroep zal de dosering van tocilizumab verlagen door het interval tussen de injecties te verlengen naar 1x per twee weken in plaats van 1x per week.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de studie zullen patiënten vijf keer naar het centrum moeten komen waar zij normaal behandeld worden voor hun reuma. Tijdens een visite zullen de gewrichten worden onderzocht op pijnlijk en zwelling en zal de bloeddruk worden gemeten. Tevens zal eenmaal de lengte en het gewicht van de patiënt worden bepaald. Gedurende de visites wordt ook 10 ml extra bloed afgenomen dat wordt gebruikt voor standaard laboratoriumbepalingen en om de medicijnspiegels te meten. Als patiënten hiermee instemmen wordt ook eenmalig bloed afgenomen voor genetica-onderzoek. Tijdens elke studievisite zal ook aan de patiënt worden gevraagd om de RAPID-3 in te vullen, wat een vragenlijst is over het dagelijks functioneren van de patiënt. Na 28 en 52 weken zal naast deze vragenlijst ook van patiënten worden gevraagd of zij een vragenlijst willen invullen die een

beeld geeft van het perspectief van de patiënt richting concentratie-gestuurd behandelen. Patiënten moeten gedurende de studie ook thuis een medicatiedagboekje bijhouden waarin ze de dag en het tijdstip van elke tocilizumab-injectie noteren.

Wij verwachten geen verschil in ziekteactiviteit tussen de twee behandelingsgroepen. Dit is gebaseerd op eigen concentratie-effect data waarmee modellering is uitgevoerd in samenwerking met hierin ervaren farmacologen. Mocht het model toch niet kloppen en kunnen patiënten met een dal-spiegel van boven de 15 mg/L toch niet succesvol hun dosering halveren, dan zullen wij er in deze studie op tijd bij zijn en correct ingrijpen om de klachten voor de patiënt te beperken. Er is veel ervaring in het gebruik van corticosteroïden bij een verergering van de klachten, en de ervaringen hiermee zijn positief, dus wij verwachten geen problemen met het weer onder controle krijgen van de klachten.

Contactpersonen

Publiek

Reade, Jan van Breemen Research Institute

Dr. Jan van Breemenstraat 2
Amsterdam 1056 AB
NL

Wetenschappelijk

Reade, Jan van Breemen Research Institute

Dr. Jan van Breemenstraat 2
Amsterdam 1056 AB
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 volgens de ACR 1897 of 2010 criteria;
- Huidig gebruik van subcutaan tocilizumab 162 mg elke week, voor ten minste de afgelopen 6 maanden;
- De behandelende reumatoloog is overtuigd van het voordeel van continueren van de behandeling met tocilizumab;
- Geen veranderingen in de behandeling met glucocorticoiden of DMARDS zoals methotrexaat in de afgelopen 3 maanden;
- Geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een geplande operatie in de komende 12 maanden of andere voorziene redenen voor discontinuering van tocilizumab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-04-2020
Aantal proefpersonen:	88
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RoActemra (sc)
Generieke naam:	Tocilizumab (sc)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2023
Soort:	Amendement
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
CTIS	CTIS2025-520513-30-00
EudraCT	EUCTR2018-004605-57-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03895879
CCMO	NL68462.029.19