

Nieuwe klinische eindpunten bij patiënten met primair syndroom van Sjögren (pSS): een interventieproef gebaseerd op het stratificeren van patiënten

Gepubliceerd: 23-07-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510054-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoelstelling: Het evalueren van de werkzaamheid van elke actieve behandelingscombinatie (hydroxychloroquine + leflunomide...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55055

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Necessity

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Sjögren syndroom, syndroom van Sjögren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Assistance Publique_Hôpitaux de Paris (APHP), by delegation Clinical Research and Innovation Direction (DRCI)

Overige ondersteuning: Innovative Medicines Initiative 2 consortium (IMI2)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: auto-immuun, primair syndroom van Sjögren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Elke cohort wordt afzonderlijk geanalyseerd

- Cohort 1: Het gedeelte patiënten dat in week 24 een reactie heeft gehad volgens voorlopige STAR-score, bij elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Cohort 2: Het gedeelte patiënten dat in week 24 een reactie heeft gehad volgens de voorlopige STAR-score, bij elke actieve behandelings- en placeboarm.

Secundaire uitkomstmaten

Cohorten 1 en 2 samen

- Cohorten 1 en 2: Het gedeelte patiënten dat in week 24 een reactie heeft gehad volgens de voorlopige STAR-score, bij elke actieve behandelings- en placeboarm.

Cohorten 1 en 2 (de twee cohorten worden afzonderlijk geanalyseerd):

- Het gedeelte patiënten dat in week 12 en 36 een reactie heeft gehad, ten opzichte van de basislijnmeting, volgens de voorlopige STAR-score, tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in ESSPRI ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm. Het verschil in de ESSPRI-scores bij week 12, 24 en 36 (aangepast voor de basislijnwaarde) wordt

ook vergeleken tussen elke actieve behandelingsarm en de placeboarm.

- Het gedeelte patiënten dat in week 12, 24 en 36 een reactie in ESSPRI heeft gehad (gedefinieerd als een daling in de ESSPRI-score van > 1 of $> 15\%$) ten opzichte van de basislijnmeting, tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in ESSDAI/clinESSDAI ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm. Het verschil tussen de ESSDAI/clinESSDAI-scores bij week 12, 24 en 36 (aangepast voor basislijnwaarde) wordt ook vergeleken tussen elke actieve behandelingsarm en de placeboarm.

Cohort 1: Deze analyse zal alleen worden uitgevoerd als het aantal patiënten met ESSDAI/clinESSDAI > 0 voldoende is.

- Het gedeelte patiënten dat in week 12, 24 en 36 een reactie in ESSDAI/clinESSDAI heeft gehad (gedefinieerd als een daling in de ESSDAI/clinESSDAI-score van > 3 punten) ten opzichte van de basislijnmeting, tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Onderscheidende capaciteit van STAR (voorlopige STAR-score en alternatieve opties) ten opzichte van ESSDAI (clinESSDAI)/ESSPRI in week 24 en 36 om veranderingen in de placeboarm waar te nemen, versus in elke actieve behandelingsarm in elke cohort en in het algemeen
- Verandering in niet-gestimuleerde speekselproductie ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in schirmerscore ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12,

24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.

- Verandering in traan-BUT ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in oculaire verkleuringsscore ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in HADS-vragenlijstscore ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in EQ-5D-5L-vragenlijstscore ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in symptomen die met de PEPSS WebApp worden verzameld van de basislijnmeting tot week 24 tussen elke actieve behandelingsarm en placeboarm.

Verkennde eindpunten:

Cohorten 1 en 2 (de twee cohorten worden afzonderlijk geanalyseerd):

- Het gedeelte patiënten dat een reactie heeft gehad in de STAR alternatieve opties 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16 en 17 ten opzichte van de basislijnmeting in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelingsarm en placeboarm.
- Verandering in STAR alternatieve opties 6, 11, 18 en 19 ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm. Het verschil in de STAR-scores bij week 12, 24 en 36 (aangepast voor de basislijnwaarde) wordt ook vergeleken tussen elke actieve behandelingsarm en de placeboarm.

- Validatie van de definitieve STAR-score
- Verandering in mond- en oogdroogte (VAS, visual analog scale) ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in PhGA ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in PatGA ten opzichte van de basislijnmeting, in week 12, 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in SSSD ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Het percentage patiënten dat wordt beschouwd als verbeterd volgens de mening van de patiënt en de evaluatie van de veranderingen door de arts in week 24 en week 36
- Verandering in meibografische metingen ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in non-invasieve traan-BUT ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in het nieuwe echoscopiescoresysteem (SGUS) ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 tussen elke actieve behandelingsarm en placeboarm.
- Verandering in de metingen die met de twee biosensoren zijn verzameld als vervangende meting van vermoeidheid ten opzichte van de basislijnmeting in week 12 en 24 tussen elke actieve behandelingsarm en placeboarm.
- Verandering in de niveaus van diverse biomarkers ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.

- Verandering in histologische afwijkingen in de speekselklieren ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in OSDI-vragenlijstscore ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.
- Verandering in FSFI-vragenlijstscore ten opzichte van de basislijnmeting, in week 24 en 36 tussen elke actieve behandelings- en placeboarm.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaan geen goedgekeurde behandelingen voor pSS en de klinische eindpunten die momenteel in klinische proeven worden gebruikt zijn ontoereikend om alle aspecten van de ziekte die in klinische proeven zouden moeten worden geëvalueerd, vast te leggen. Het nieuw ontwikkelde samengestelde eindpunt: De tool voor het beoordelen van de respons op een behandeling (STAR, Sjögren*s Tool for Assessing Response to treatment) zal een specifiekere en zinvollere beoordeling van de effectiviteit van de behandeling bij pSS mogelijk maken. Vanwege de heterogeniteit van de ziekte en de centrale rol van de wisselwerking tussen B- en T-cellen in de pathogenese is het de moeite waard om de combinatie van conventionele synthetische immunomodulerende geneesmiddelen die zowel op B- als T-cellen zijn gericht, te evalueren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510054-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoelstelling:

Het evalueren van de werkzaamheid van elke actieve behandelingscombinatie (hydroxychloroquine + leflunomide en hydroxychloroquine + mycofenolaatmofetil) op basis van het percentage deelnemende patiënten volgens de voorlopige STAR-score in week 24.

Subdoelstellingen:

Cohorten 1 en 2 samen:

Het evalueren van de werkzaamheid van elke actieve behandelingscombinatie op basis van het percentage deelnemende patiënten volgens voorlopige STAR-score in week 24.

Cohorten 1 en 2 afzonderlijk:

- Het evalueren van de werkzaamheid van elke actieve behandelingscombinatie in week 12 en 36 op basis van het percentage deelnemende patiënten volgens de voorlopige STAR-score.
- Het evalueren van de werkzaamheid van elke actieve behandelingscombinatie in week 12, 24 en 36 op basis van veranderingen in ESSPRI.
- Het evalueren van de werkzaamheid van elke actieve behandelingscombinatie in week 12, 24 en 36 op basis van veranderingen in ESSDAI/clinESSDAI.
- Het beoordelen van de onderscheidende capaciteit van STAR (voorlopige STAR-score en alternatieve opties) ten opzichte van ESSDAI (clinESSDAI)/ESSPRI om veranderingen in week 24 en 36 waar te nemen.
- Het evalueren van het effect van elke actieve behandelingscombinatie op de klierfunctie in week 12, 24, 36.
- Het evalueren van het effect van elke actieve behandelingscombinatie op angst en depressie, de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in week 12, 24 en 36.
- Het evalueren van het nut van de PEPSS WebApp voor het dagelijks verzamelen van symptomen gedurende 24 weken.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde proef. Patiënten worden ingedeeld (gestratificeerd) in 2 cohorten en gerandomiseerd tussen 3 armen:

- * drievoudige placebo,
- * hydroxychloroquine (HCQ) 400 mg/d, leflunomide (LEF) 20 mg/d en placebo van mycofenolaatmofetil (MMF),
- * of hydroxychloroquine 400 mg/d, mycofenolaatmofetil 2000 mg/d en placebo van leflunomide.

De behandeling duurt 24 weken. Patiënten zullen worden opgevolgd tot week 36 (12 weken na het einde van de behandelingsperiode).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel(en) > Hydroxychloroquine: Plaquenil* 200 mg tabletten > Mycofenolaatmofetil 500 mg tabletten > Leflunomide 20 mg tabletten Comparator-behandeling > Orale placebotabletten voor HCQ, LEF en MMF Interventies toegevoegd voor de proef > ESSDAI/ClinESSDAI, PhGA, STAR-scores, evaluatie van veranderingen door de arts > Vragenlijsten voor patiënten (ESSPRI, VAS (oculaire en orale droogheid), PatGA, HADS, FSFI, EQ-5D-5L, OSDI, SSSD, de mening van de patiënt) > Schirmertest, niet-gestimuleerde speekselproductie, traan break-up tijd (TBUT), oculaire verkleuringsscore (OSS) > Niet-invasieve TBUT, meibografie (optioneel) > PEPSS WebApp (optioneel) > Biosensoren (alleen in het Verenigd Koninkrijk, optioneel) > Echoscopie van de speekselklier (optioneel) > Kleine

speekselklierbiopsie (optioneel) > Bloedafname (serum, RNA)

Inschatting van belasting en risico

Het risiconiveau van het onderzoek is ingeschat als hoog
Voor het onderzoek worden uitsluitend goedgekeurde medicijnen gebruikt met een zeer bekend veiligheidsprofiel.

Contactpersonen

Publiek

Assistance Publique_Hôpitaux de Paris (APHP), by delegation Clinical Research and Innovation Direction (DRCI)

avenue Claude Vellefaux 1
Paris 75010
FR

Wetenschappelijk

Assistance Publique_Hôpitaux de Paris (APHP), by delegation Clinical Research and Innovation Direction (DRCI)

avenue Claude Vellefaux 1
Paris 75010
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cohort 1

- * Schriftelijk geïnformeerde toestemming verstrekt voordat er onderzoeksgelateerde procedures worden uitgevoerd.
- * Patiënten met pSS volgens ACR/EULAR 2016-criteria of AECG 2002-criteria (zie addendum 4)
- * Met een hoog symptoomniveau (ESSPRI ≥ 5) en een lage systemische ziekteactiviteit (ESSAI < 5).
- * Negatieve zwangerschapstest (serum bij screening)
- * Gebruik zeer betrouwbare anticonceptie (zoals gedefinieerd in paragraaf 6.3) tijdens de onderzoeksbehandeling, vanaf het moment van de screening en gedurende twee jaar na het stoppen van de behandeling.

Cohort 2

- * Schriftelijk geïnformeerde toestemming verstrekt voordat er onderzoeksgelateerde procedures worden uitgevoerd.
- * Patiënten met pSS volgens ACR/EULAR 2016-criteria of AECG 2002-criteria (zie addendum 4)
- * Met matige/hoge systemische ziekteactiviteit, zoals gedefinieerd door ESSDAI ≥ 5 .
- * Negatieve zwangerschapstest (serum bij screening)
- * Gebruik zeer betrouwbare anticonceptie (zoals gedefinieerd in paragraaf 6.3) tijdens de onderzoeksbehandeling, vanaf het moment van de screening en gedurende twee jaar na het stoppen van de behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Cohorten 1 en 2:

- * Leeftijd < 18 jaar
- * Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of vrouwen die tijdens of binnen twee jaar na het einde van de behandelingsperiode zwanger willen worden
- * Vrouwen van een vruchtbare leeftijd die geen zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken (zoals gedefinieerd in paragraaf 6.3)
- * Deelname aan een andere interventieproef
- * Contra-indicatie voor HCQ: bestaande retinopathie, overgevoeligheid voor HCQ of voor een van de hulpstoffen van de gebruikte middelen
- * Contra-indicatie voor MMF: overgevoeligheid voor mycofenolaatmofetil, mycofenolzuur, mycofenolaatnatrium of voor een van de hulpstoffen van de gebruikte middelen
- * Contra-indicatie voor LEF: overgevoeligheid voor de werkzame stof, de belangrijkste actieve metaboliet teriflunomide of voor eventuele hulpstoffen

van de gebruikte middelen.

- * Gelijktijdige behandeling met corticosteroïden van meer dan 10 mg/dag prednison-equivalent bij screening of inclusie (randomisatie)
- * Gelijktijdige behandeling met andere immunomodulators, waaronder methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide, cyclosporine en tacrolimus
- * Eerdere behandeling met HCQ, LEF of MMF in de afgelopen 3 maanden
- * Eerdere behandeling met rituximab, andere B-cel gerichte biologische therapie of cyclofosfamide in de afgelopen 6 maanden
- * Eerdere behandeling met anti-TNF, abatacept, tocilizumab of belimumab of enige andere biologische behandeling in de setting van een eerdere klinische proef in de afgelopen 3 maanden
- * Ernstige levensbedreigende systemische problemen waarvoor cyclofosfamide of een hoge dosis corticosteroïden is vereist, of enig geneesmiddel dat als uitsluitingscriterium wordt beschouwd
- * Verstoring door andere ernstige immunodeficiëntie
- * Patiënten met actieve maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van niet-melanomen huidkanker
- * Patiënten met een voorgeschiedenis van maag-/darmzweren, bloeding en perforatie van het maagdarmkanaal.
- * Patiënten met een voorgeschiedenis van cardiomyopathie
- * Patiënten met een bekende erfelijke hypoxanthine-guanine fosforibosyl-transferase deficiëntie (HGPRT), zoals het syndroom van Lesch-Nyhan en het syndroom van Kelley-Seegmiller
- * Ernstige infectie in de afgelopen maand
- * Bewijs van actieve tuberculosebesmetting
- * Actieve HCV (positieve PCR)
- * Actieve HBV-besmetting (positiviteit voor HBS-antigeen, of positiviteit voor anti-HBC-antilichamen zonder HBS-antigeen)
- * Hiv-besmetting (positieve serologie)
- * Positieve SARS-Cov2 PCR (indien gevaccineerd voor COVID-19 is er geen PCR vereist; bij eerdere COVID-19-besmetting is een positieve serologie voldoende)
- * Cytopenie gedefinieerd als neutrofielen < 1,0 G/L, lymfocyten < 0,5 G/L, Hb < 10 g/dl of bloedplaatjes < 100 G/L
- * Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min)
- * Ernstige hypogammaglobulinemie gedefinieerd als gammaglobulinen of IgG < 5 g/l.
- * Verminderde leverfunctie: AST of ALT > 2x ULN (opnieuw testen is toegestaan, zie paragraaf 5.10)
- * Gecorrigeerd QT-interval bij verlengd ECG (>500 ms)
- * Voorgeschiedenis van maculopathie
- * Patiënten zullen worden geïnformeerd over het risico van alcoholconsumptie en worden aanbevolen om alcohol te vermijden tijdens het gehele onderzoek
- * Niet aangesloten bij een sociale-zekerheidsstelsel (specifiek voor Frankrijk)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-09-2023
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Arava
Generieke naam:	Leflunomide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA
Generieke naam:	MYCOPHENOLATE MOFETIL
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plaquenil
Generieke naam:	Hydroxychloroquine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	CTIS2023-510054-16-00

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2019-002470-32-NL

NL72086.042.21