

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van tocilizumab versus placebo bij patiënten met systemische sclerose

Gepubliceerd: 21-09-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

EFFECIVITEITS DOELSTELLINGEN De primaire effectiviteitsdoelstelling van deze studie is als volgt: * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo op huid sclerose, zoals gemeten door mRSS bij week 48 De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43973

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WA29767, FocuSSced

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)

Synoniemen aandoening

huidverdikking, sclerodermie, systemische sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: farmaceutisch industrie F. Hoffmann la Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase III, systemische sclerose, tocilizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid voor deze studie is als volgt:

- * Verandering in mRSS van baseline tot week 48

De secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid voor deze studie zijn als volgt:

- * Verhoudingen van de patiënten met *20%, * 40% en * 60% verbetering in mRSS bij week 48 ten opzichte van de baseline

- * Verandering in FVC vanaf baseline tot week 48

- * Verandering in de HAQ-DI van baseline tot week 48

- * Verandering in de patiënt's Global Assessment van baseline tot week 48

- * Verandering in de Physician's Global Assessment van baseline tot week 48

- * Tijd tot falen van de behandeling, gedefinieerd als de tijd van randomisatie

tot de tijd van één van de volgende gebeurtenissen (wat het eerst optreedt)

tijdens de 48-weken durende dubbelblinde behandelingsperiode: dood, daling

voorspelde percentage FVC > 10% relatief ten opzichte van baseline, > 20% toename

mRSS en een toename mRSS van * 5 punten, optreden van een vooraf bepaalde

SSc-gerelateerde complicatie zoals beoordeeld door de Clinical

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheids uitkomstmaten

De veiligheids uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn:

- * Frequentie van de sterfgevallen
- * aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen
- * Incidentie van specifieke laboratoriumafwijkingen
- * Verandering van baseline van de telling van de ulcera

Immunogeniciteits uitkomstmaten

De immunogeniciteit uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn:

- * Incidentie van anti-TCZ antilichamen tijdens de studie t.o.v. het voorkomen van anti-TCZ antilichamen bij baseline
- * Correlatie tussen anti-TCZ-antilichaam status en werkzaamheid, veiligheid, of

PK uitkomstmaten

Farmacodynamische uitkomstmaat

De PD uitkomstmaat voor deze studie is als volgt:

- * predosis ESR en serum IL-6, sIL-6R en CRP bij baseline en bij latere tijdstippen na aanvang van de studie drug

Farmacokinetische uitkomstmaten

De PK uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn:

- * predosis serum TCZ concentratie bij baseline en op bepaalde tijdstippen daarna

* Correlatie tussen PK parameters voor TCZ en werkzaamheid, de veiligheid of immunogeniciteit uitkomstmaten

Verkennde uitkomstmaten

De experimentele uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn:

- * aantal patiënten die een respons bereiken, zoals bepaald door de onderzoeker middels CRIS, bij week 48
- * Verandering in de VAS component van de SHAQ van baseline tot week 24 en van baseline tot week 48
- * Verandering in WPAI-GH score van baseline tot week 24 en van baseline tot week 48
- * Verandering in de EQ-5D-3L score van baseline tot week 24 en van baseline tot week 48
- * Verandering in de totale score en subscores van Saint George's Respiratory Questionnaire van baseline tot week 48
- * Verandering in FACIT-Vermoeidheid score van baseline tot week 48.
- * Verandering in HRCT fibrosescore van baseline (gebaseerd op HRCT scan uitgevoerd binnen 3 maanden voorafgaand aan screening) tot week 48
- * Verandering in DLco van baseline tot week 48
- * Het aandeel van de patiënten met * 15% daling van de waargenomen DLco in week 48
- * Het aandeel van de patiënten met * 15% daling in het percentage van de voorspelde DLco bij Week 48
- * Verandering in FVC van baseline tot week 24

* Het aandeel van de patiënten met * 10% daling van de waargenomen FVC bij week 24 en bij

Week 48

* Het aandeel van de patiënten met * 10% daling in het percentage van de voorspelde FVC bij

Week 24 en bij week 48

* Verandering in mRSS van baseline tot week 24 en week 96

* Verandering in geobserveerde en het percentage van de voorspelde FVC van baseline tot week 96

* Correlatie tussen niet-erfelijke biomarkers (serum niveaus van CCL18, SVCAM-1, COMP en autotaxine; plasmaspiegels van CXCL4; en volbloed-gen handtekeningen geassocieerd met plasmablasten en IFN) en doeltreffendheid, veiligheid, PK of immunogeniciteit uitkomstmaten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SSc is een zeldzame ziekte met geen goedgekeurde behandelopties. Tot op heden heeft nog geen therapie aangetoond de algehele progressie van de ziekte te kunnen modifieren. De gegevens uit Studie WA27788, een dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studie, toonden een klinisch betekenisvol effect van TCZ op mRSS en FVC, evenals verbeteringen in de HAQ-DI, Physician's Global Assessment, en de patiënt's Global Assessment in week 48. Deze Fase III studie is bedoeld om klinisch en statistisch de bevindingen uit Studie WA27788 te bevestigen. Er werden geen nieuwe of onverwachte veiligheidssignalen waargenomen in Studie WA27788. Het voordeel-risico profiel TCZ in SSc wordt als positief beschouwd op basis van klinisch betekenisvolle, zij het niet statistisch significant, effecten van TCZ op de huid sclerose en longfunctie, de concordantie van positieve klinische en patiënt-gerapporteerde resultaten (PRO), evenals het ontbreken van veiligheidsbevindingen die een

verdere ontwikkeling niet zouden verantwoorden.

Doel van het onderzoek

EFFECIVITEITS DOELSTELLINGEN

De primaire effectiviteitsdoelstelling van deze studie is als volgt:

- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo op huid sclerose, zoals gemeten door mRSS bij week 48

De secundaire effectiviteitsdoelstellingen van deze studie zijn als volgt:

- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren vergeleken met placebo op de longfunctie, gemeten als FVC bij week 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo op PROs, zoals gemeten door de HAQ-DI en Patient Global Assessment bij week 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo, zoals gemeten door de Physician's Global Assessment bij week 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo door de beoordeling van de tijd tot het falen van de behandeling (overlijden, verergering van mRSS en / of FVC [zie paragraaf 4.4.1.1], of een klinisch significante SSc complicatie) tot en met week 48

VEILIGHEIDSDOELSTELLINGEN

De veiligheidsdoelstellingen van deze studie zijn als volgt:

- * Om de veiligheid van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo, met de nadruk op de aard, de frequentie en de ernst van ernstige en niet-ernstige bijwerkingen, de frequentie van SSc-gerelateerde complicaties, en de effecten op de vitale functies, fysieke bevindingen, en klinische laboratoriumresultaten
- * Om de veiligheid van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo bij de beoordeling van het aantal digitale ulcera
- * Om de veiligheid op lange termijn van TCZ beoordelen

IMMUNOGENICITEITS DOELSTELLINGEN

De immunogeniciteits doelstellingen van deze studie zijn als volgt:

- * Om het immunogene potentieel van TCZ te karakteriseren door het meten van anti-TCZ antilichamen
- * Om de mogelijke relatie tussen de ontwikkeling van anti-TCZ antilichamen en werkzaamheid, veiligheid, of farmacokinetische (PK) uitkomstmaten te beoordelen

FARMACODYNAMISCHE DOELSTELLING

De farmacodynamische (PD) doelstelling van deze studie is als volgt:

- * Het vergelijken van wijzigingen in het niveau van de PD biomarkers na behandeling met TCZ versus placebo

FARMACOKINETISCHE DOELSTELLINGEN

De PK doelstellingen van deze studie zijn als volgt:

- * Om de farmacokinetiek van TCZ te karakteriseren
- * Om mogelijke relaties tussen de PK-parameters voor TCZ en werkzaamheid, de veiligheid of immunogeniciteits uitkomstmaten te evalueren

VERKENNENDE DOELSTELLINGEN

De verkennende doelstellingen van deze studie zijn als volgt:

- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren vergeleken met placebo op de huid sclerose, gemeten mRSS bij week 24
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren vergeleken met placebo gemeten door het aandeel van responders zoals gedefinieerd door de gecombineerde Response Index voor systemische sclerose (CRISS) bij week 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te vergelijken met placebo, zoals gemeten door de visuele analoge schaal (VAS) component van de Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) bij week 24 en 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo, zoals gemeten door het Work Productivity and Activity Impairment*General Health (WPAI-GH) vragenlijst bij week 24 en 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo, zoals gemeten door de EuroQol 5-Dimension Questionnaire met drie niveaus van ernst (EQ-5D-3L) bij week 24 en 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo, zoals gemeten door Saint George's Respiratory Questionnaire bij week 48
- * Om het effect van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo op vermoeidheid zoals gemeten door Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Vermoeidheid) score bij week 48.
- * Om de effectiviteit van TCZ te evalueren in vergelijking met placebo op basis van de verandering in longfibrose, zoals bepaald met behulp van hoge-resolutie computertomografie (HRCT) scans bij week 48
- * Om de effectiviteit van TCZ te vergelijken met placebo, zoals gemeten door diffusie capaciteit van de long voor koolmonoxide (DLCO) bij week 48 en FVC bij week 24
- * Om de aanhoudende werkzaamheid van TCZ evalueren, zoals gemeten door mRSS en FVC bij week 96
- * Om te beoordelen of de niet-erfelijke biomarkers voorspellend zijn voor de reactie op TCZ (dwz predictieve biomarkers), gevoeligheid voor het ontwikkelen van bijwerkingen, of progressie tot een meer ernstige ziekte staat (dat wil zeggen, prognostische biomarkers), kan het bewijs leveren van TCZ activiteit, of kan de kennis en het begrip van de biologie component van de ziekte verhogen

Onderzoeksopzet

Deze fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerde, twee-armige, parallelgroep studie is bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van TCZ te beoordelen bij patiënten met SSc. Het onderzoek bestaat uit twee periodes: een 48 weken durende dubbelblinde, placebo-gecontroleerde periode, gevolgd door 48 weken open-label behandelingsperiode. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1: 1 verhouding en krijgen SC injecties van 162 mg TCZ QW of placebo QW gedurende 48 weken tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode. Tijdens de open-label behandeling periode zullen alle patiënten SC injecties van 162 mg TCZ QW ontvangen voor maximaal 48 weken. Patiënten krijgen hun

eerste dosis van de open-label behandeling in week 48.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1: 1 verhouding en krijgen SC injecties van 162 mg TCZ QW of placebo QW gedurende 48 weken tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode. Tijdens de open-label behandeling periode zullen alle patiënten SC injecties van 162 mg TCZ QW ontvangen voor maximaal 48 weken. Patiënten krijgen hun eerste dosis van de open-label behandeling in week 48.

Inschatting van belasting en risico

Zie vraag E4 en E9.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
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 bij baseline (dag 1)
- Diagnose van SSc, zoals bepaald met behulp van de American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) criteria (2013)
- SSc ziekte duurt van ≤ 60 maanden (gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste non-Raynaud fenomeen manifestatie)
- MRSS van ≥ 10 en ≤ 35 eenheden bij de screening
- Actieve ziekte die ten minste aan één van de volgende criteria voldoet bij screening: de duur van de ziekte ≤ 18 maanden gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste niet-Raynaud fenomeen manifestatie; Toename in mRSS van ≥ 3 eenheden in vergelijking met de meest recente evaluatie uitgevoerd binnen de afgelopen 6 maanden; Betrokkenheid van een nieuw lichaam gebied en een toename in mRSS van ≥ 2 eenheden in vergelijking met de meest recente evaluatie uitgevoerd binnen de voorafgaande 6 maanden; Betrokkenheid van twee nieuw lichaamsgebieden binnen de afgelopen 6 maanden; Aanwezigheid van ten minste één pees wrijving wrijven
- Aanwezigheid van ten minste één van de volgende waarden bij screening: C reactief proteïne (CRP) $\geq 0,6$ milligram (mg) per deciliter (dl) (≥ 6 mg / Liter [L]); bezinking (ESR) ≥ 28 millimeter per uur (mm / uur); Bloedplaatjes $\geq 330 \times 10^9 / L$ (330,000 / microliter)
- Niet-aangedaan of licht verdikte huid op één van de volgende mogelijke injectieplaats: voorkant, midden gebied van de dij; buik, met uitzondering van de 2-inch gebied direct rond de navel; Buitenkant van de bovenarm (als een verzorger de injectie geeft)
- Voor vrouwen die niet postmenopauzaal zijn (≥ 12 maanden van niet-therapie geïnduceerde amenorroe) of chirurgisch gesteriliseerd (afwezigheid van eierstokken en / of baarmoeder): tijdens de behandelingsperiode en tot 3 maanden na de laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel akkoord gaan met abtinent blijven of enkele of gecombineerde anticonceptiemethoden te gebruiken die resulteren in een failure rate van $<1\%$ per jaar
- Voor mannen: akkoord gaan met abtinent blijven of het gebruiken van contraceptieve maatregelen en af te zien van het doneren van sperma tijdens de behandeling en gedurende ten minste 8 weken na de laatste dosis van de studie drug

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere vrouwen of vrouwen de borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens de studie
- Grote operatie (met inbegrip van gewrichts operatie) binnen 8 weken voor screening of geplande grote operatie binnen 12 maanden na randomisatie
- Huidverdikking (sclerodermie) beperkt tot het gezicht of de gebieden distaal aan de ellebogen of knieën bij de screening
- Reumatische autoimmuunziekte anders dan SSc, inclusief maar niet beperkt tot reumatoïde artritis (RA) (gediagnosticeerd met behulp ACR / EULAR criteria), systemische lupus erythematosus, gemengde bindweefselziekte stoornis, polymyositis, dermatomyositis, eosinofiele fasciitis, primaire Sjögren's syndroom en eosinofiele myalgie syndroom, zoals bepaald door de onderzoeker
- Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op de menselijke of gehumaniseerde monoklonale antilichamen of monoklonale antilichamen van muizen
- Bewijs van matig ernstige gelijktijdige zenuwstelsel, nier-, endocriene of gastrointestinale (GI) ziekten niet gerelateerd aan SSc, zoals bepaald door de onderzoeker
- Longziekte met FVC $\leq$ 55% van de voorspelde (beste uit 3 metingen) of diffusie capaciteit van de long voor koolmonoxide [DLCO] (hemoglobine gecorrigeerde) $\leq$ 45% van de voorspelde (beste uit 3 metingen)
- Klasse II of hoger pulmonale arteriële hypertensie (PAH), zoals gedefinieerd door de World Health Organization
- Bewijs van andere matig ernstige longaandoeningen (bijv. astma, emfyseem), zoals bepaald door de onderzoeker
- Hart- en vaatziekten met significante aritmie, congestief hartfalen (New York Heart Association klasse II-IV), instabiele angina, ongecontroleerde hypertensie, cor pulmonale, of symptomatische pericardiale effusie
- Geschiedenis van een myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan screening
- Huidige leverziekte, zoals bepaald door de onderzoeker
- Geschiedenis van diverticulitis of chronische ulceratievelagere GI ziekte, zoals ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of andere symptomatische lagere GI aandoeningen die een patiënt vatbaar maken voor perforaties
- Bekend met huidig actieve of significante geschiedenis van recidiverende bacteriële, virussen, schimmels, mycobacteriën of andere infecties, waaronder maar niet beperkt tot atypische mycobacteriële ziekte, hepatitis B of C, herpes zoster, geïnfecteerde digitale ulcera en osteomyelitis
- Een belangrijke episode van infectie waarvoor hospitalisatie of behandeling met intraveneuze antibiotica binnen 4 weken voorafgaand aan screening of orale antibiotica binnen 2 weken voorafgaand aan screening nodig was
- Significante geschiedenis van recidiverende tuberculose (tbc), actieve tuberculose die behandeling vereiste in de voorgaande 3 jaar, of onbehandelde latente tuberculose
- Patiënten moeten worden gescreend op latente tuberculose, en, indien positief, zullen in aanmerking komen voor de studie na de behandeling volgens de plaatselijke standaard praktijken
- Geschiedenis van of momenteel actief primaire of secundaire immunodeficiëntie
- Bewijs van kwaadaardige ziekte of maligniteiten gediagnosticeerd binnen de afgelopen 5 jaar (met uitzondering van de plaatselijke basale en squameuze

carcinoom van de huid of carcinoma in situ van de cervix uteri die moet zijn verwijderd en genezen)

- Neuropathieën of andere omstandigheden die zouden kunnen interfereren met pijn evaluatie, zoals bepaald door de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-05-2016
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RoActemra
Generieke naam:	tocilizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-09-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2015-000424-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02453256
CCMO	NL54269.056.15