

Gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, placebo gecontroleerde fase III studie (ASAP III studie) om het effect en de veiligheid van behandeling met Abatacept van patiënten met het primaire syndroom van Sjögren te evalueren.

Gepubliceerd: 20-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Het onderzoeken van het effect van wekelijkse subcutane toediening van abatacept v.s. placebo op ziekteactiviteit gemeten met de ESSDAI score bij patiënten met pSS.

Secundair: Het onderzoeken van het effect van abatacept op klinische,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44430

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASAPIII

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

primaire syndroom van Sjögren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen
Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abatacept, Effectiviteit, Syndroom van Sjögren, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in ESSDAI score tussen de abatacept en placebo groep in week 24.

Secundaire uitkomstmaten

Klinische, functionele, laboratorium, subjectieve en histologische parameters,
en het optreden van bijwerkingen, stoppen van behandeling en
laboratoriumafwijkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het primaire syndroom van Sjögren (pSS) is een chronische ontstekingsziekte met autoimmuun kenmerken. pSS wordt gekenmerkt door progressieve lymfocyten infiltratie van de exocriene klieren, met name de traan- en speekselklieren. De belangrijkste klinische kenmerken zijn progressieve droogheid van de ogen, mond, vagina en huid. Verder kunnen er verschillende andere problemen optreden, waarvan ernstige vermoeidheid de meest voorkomende is. Patiënten worden beperkt in hun dagelijkse activiteiten, en hebben een verlaagde kwaliteit van leven en sociaal economische status. De geschatte prevalentie van pSS is tussen de 0.5-2%, wat pSS na reumatoïde arthritis (RA) de meest voorkomende systemische autoimmuun ziekte maakt. De meeste traditionele anti-reumatische medicijnen die worden gebruikt bij RA en systemische lupus erythematosus (SLE) hebben beperkt effect bij patiënten met pSS. Op dit moment zijn biologische medicijnen geïntroduceerd in de behandeling van verschillende systemische autoimmuun ziekten. Deze biologische medicijnen verbeteren of vervangen de conventionele

immuunsuppressieve behandeling. In tegenstelling tot RA en SLE, zijn er voor de behandeling van pSS nog geen biologische medicijnen geregistreerd. Abatacept is een volledig menselijke eiwit dat selectief het CD80/CD86:CD28 costimulatoire signaal verbreekt dat nodig is voor volledige T-cel activatie, en T-cel afhankelijke activatie van B cellen. Recent hebben we in een fase II open label studie laten zien dat behandeling met abatacept de ziekteactiviteit verlaagd, gemeten door de EULAR Sjögrens Syndrome Disease Activity Index en Patient Reported Index (ESSDAI en ESSPRI). Daarnaast is gebleken dat abatacept veilig is en slechts beperkte bijwerkingen geeft bij patiënten met pSS. Om deze redenen is er een grotere en gerandomiseerde klinische trial nodig om behandeling met abatacept bij pSS te onderzoeken. Daarnaast willen we onderzoeken of er bepaalde factoren zijn die de effectiviteit van abatacept beïnvloeden. Het microbiom zou een belangrijke rol kunnen spelen bij de effectiviteit van immunotherapie.

Doel van het onderzoek

Primair: Het onderzoeken van het effect van wekelijkse subcutane toediening van abatacept v.s. placebo op ziekteactiviteit gemeten met de ESSDAI score bij patiënten met pSS.

Secundair: Het onderzoeken van het effect van abatacept op klinische, functionele, subjectieve en histologische parameters gedurende 48 weken. De veiligheid van abatacept onderzoeken, door het optreden van (ernstige) bijwerkingen en aan het medicament gerelateerde bijwerkingen, het stoppen met behandeling door bijwerkingen, en laboratoriumafwijkingen vast te leggen gedurende 48 weken.

Exploratief: Het onderzoeken van het effect van abatacept op laboratorium parameters in patiënten met pSS. Onderzoeken of de effectiviteit van de behandeling van abatacept wordt beïnvloed door het microbiom.

Onderzoeksopzet

Het eerste gedeelte van het onderzoek is een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde fase III studie om het effect en de veiligheid van abatacept te onderzoeken in patiënten met pSS. De primaire uitkomstmaat (ESSDAI) wordt na 24 weken geëvalueerd. Het tweede gedeelte van het onderzoek bestaat uit een open label studie waarin alle patiënten abatacept zullen krijgen gedurende 24 weken. De totale studieduur is 48 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wekelijkse subcutane toediening van 125mg abatacept gedurende maximaal 48 weken.

Inschatting van belasting en risico

Wekelijkse subcutane injecties met abatacept of placebo worden gedurende 48

weken door patienten of hun huisarts toegediend. Bij de screening voor het onderzoek wordt bloed afgenomen, een hartfilmpje gemaakt, een thoraxfoto gemaakt, een zwangerschapstest afgenomen en worden de patiënten getest op HIV, latente tuberculose en virale hepatitis. Bij patiënten die nog nooit een speekselklierbiopsie hebben gehad, wordt een parotisbiopsie afgenomen om de diagnose pSS met meer zekerheid te kunnen vaststellen. In week 0 bezoeken de patiënten de verpleegkundig specialist voor de eerste abatacept injectie, en om te leren om zelfstandig subcutane injecties toe te dienen. Patiënten worden vooraf aan de studie, in week 0 en 8 keer gedurende de behandeling gezien door de reumatoloog of verpleegkundig specialist. Tijdens deze bezoeken wordt lichamelijk onderzoek gedaan, bloed afgenomen, en worden patiënten gevraagd om een vragenlijst in te vullen over ziekteactiviteit, vermoeidheid en kwaliteit van leven. Vrouwen worden tevens gevraagd om een vragenlijst over seksuele functie in te vullen in week 0, in week 24 en week 48. Vooraf aan de studie en 4 keer tijdens de behandeling bezoeken de patiënten kaakchirurg en de oogarts. De kaakchirurg verzamelt speeksel, een pijnloze procedure die 15 minuten duurt. In week 0, 24 en 48 wordt er een echografie van de speekselklieren gedaan. Patiënten waarvan een recent parotisbiopsie beschikbaar is worden gevraagd om toestemming te geven voor een tweede biopsie, 24 weken na de start van behandeling. Dit biopsie wordt afgenomen via een kleine snee rond de oorlel onder lokale verdoving. De procedure duurt ongeveer 15 minuten en de wond heelt over het algemeen zonder complicaties. De oogarts doet enkele onderzoeken om de traanklierfunctie te onderzoeken, verzamelt tranen en neemt cellen af van het oogoppervlak door middel van impressie cytologie. De bezoeken aan de reumatoloog, kaakchirurg en oogarts worden op dezelfde dag gepland. Elk bezoek duurt ongeveer 20-30 minuten. Bezoeken aan bovenstaande specialisten zijn onderdeel van het reguliere Sjögren protocol. Normaal gesproken bezoeken patiënten hun specialisten ten minste twee keer per jaar. Deelnemers aan dit onderzoek brengen daarom 8 extra bezoeken aan het ziekenhuis. Een aanvullend onderdeel van de studie, waarvoor patiënten specifiek om toestemming worden gevraagd en wat niet verplicht is voor deelname aan de studie, is het verzamelen van microbiom monsters. Patiënten worden gevraagd om een monster van het wangslimvlies te verzamelen dmv een wattenstaafje, een spoeling van de mond te verrichten en een ontlastingsmonster te verzamelen, op drie momenten (vooraf aan behandeling, in week 24 en in week 48). De monsters worden door de patiënt thuis verzameld en bewaard in de vriezer. De patiënt neemt de monsters in een koeltas mee naar de volgende afspraak bij de reumatologie. Daarnaast moet bij de start van de studie een vragenlijst worden ingevuld met 85 vragen. Het invullen van deze vragenlijst kost maximaal 50 minuten en kan thuis worden gedaan. Als de patiënt niet mee wil doen aan dit onderdeel van het onderzoek, heeft dit geen effect op de andere onderdelen van het onderzoek.

In een pilot onderzoek betreffende intraveneuze behandeling met abatacept bij patiënten met pSS, was de veiligheid van abatacept vergelijkbaar met de veiligheid van abatacept bij patiënten met RA. Er traden geen ernstige bijwerkingen op, en er zijn geen patiënten gestopt met de studie vanwege bijwerkingen. Bristol-Myer Squibb heeft de veiligheid van subcutane behandeling

met abatacept bij patiënten met reumatoïde artritis onderzocht. Subcutaan abatacept was veilig en werd goed getolereerd door patiënten met RA. De veiligheid van subcutaan abatacept was vergelijkbaar met de veiligheid van intraveneus abatacept. Op basis van eerder onderzoek, zijn de belangrijkste risico's van behandeling met abatacept het ontstaan van mogelijk ernstige infecties, lokale reacties op de injectie, en verergering van de klachten van de longen bij patiënten met COPD.

Voor RA zijn er vele traditionele en biologische DMARD's beschikbaar. Voor het syndroom van Sjögren zijn de systemische behandelopties echter beperkt, en zijn effectieve behandelingen nog niet geregistreerd voor Sjögren. Behandeling van patiënten met pSS met abatacept heeft veelbelovende resultaten laten zien. Abatacept verlaagt de ziekteactiviteit, maar verbetert ook de kwaliteit van leven. Traditionele DMARD's hebben dit effect niet. Patiënten die eerder niet konden werken of beperkt werden in hun dagelijkse activiteiten gaven aan dat ze hun werk en activiteiten weer konden oppakken. Daarom gaan wij er van uit, op basis van klinische ervaring en de beschikbare literatuur, dat de voordelen van deelname aan deze studie groter zijn dan de belasting en risico's die deze behandeling met zich meebrengt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- Ondertekende toestemmingsverklaring
- ESSDAI * 5
- Man of vrouw * 18 years
- pSS volgens de American European Consensus Group (AECG) classificatie criteria (Vitali et al, Ann Rheum Dis 2002;61:5548)
- Ziekte duur * 7 jaar
- pSS bewezen door middel van een speekselklierbiopsie
- Vruchtbare vrouwen moeten een acceptabele methode van anticonceptie (i.e. orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptiva, condooms, pessaria, intra-uteriene anticonceptie of sterilisatie) gebruiken tijdens de hele studie en tot 10 weken na de laatste dosis van het onderzochte medicijn, zodat het risico op zwangerschap wordt geminimaliseerd.
- Sexueel actieve vruchtbare mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken als hun partners vruchtbaar zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van een andere systemische autoimmuun ziekte.
- Speekselproductie van gestimuleerd totaal speeksel van minder dan 0.05 ml/min bij patiënten zonder extraglandulaire manifestaties.
- Positieve zwangerschapstest of vrouwen die borstvoeding geven.
- Vrouwen die zwanger kunnen raken die geen acceptabele methode van anticonceptie om zwangerschap te voorkomen willen of kunnen gebruiken gedurende de hele studieperiode.
- Voorgeschiedenis met alcohol of drugsmisbruik.
- Kwaadaardigheid in de voorgeschiedenis, inclusief MALT lymfoom in de laatste 5 jaar, of huidige verdenking op kanker, met uitzondering van van non-melanoom huidkanker die genezen is met lokale resectie of carcinoma in situ.
- Patiënten met aanwijzingen voor actieve of latente bacteriële infecties of virale infecties op

het moment van mogelijke inclusie, inclusief patiënten met aanwijzingen voor humaan immunodeficientievirus (HIV) tijdens de screening

- Voorgeschiedenis met chronische, terugkerende ernstige infecties (bijvoorbeeld chronische pyelonefritis, osteomyelitis of bronchiectasieën).
- Patiënten met ernstige bacteriële infecties in de afgelopen 3 maanden, tenzij deze behandeld en genezen zijn met antibiotica
- Patiënten met een herpes zoster of cytomegalovirus infectie die minder dan 2 maanden voor mogelijke inclusie is genezen.
- Patiënten met een hoog risico op tuberculose (TB). Met name patiënten met een actieve TB in de afgelopen 3 jaar, ook al is deze behandeld; patiënten met een actieve TB langer dan 3 jaar geleden tenzij er documentatie is dat de behandeling hiervoor adequaat is geweest; patiënten die momenteel klinische, radiologische of laboratorium aanwijzingen hebben voor actieve TB; en latente TB die niet succesvol is behandeld.
- Positieve uitslag voor hepatitis B surface antigeen
- Positieve uitslag voor hepatitis C antilichamen als de aanwezigheid van hepatitis C virus tevens is aangetoond met polymerase chain reaction of recombinant immunoblot assay.
- Patiënten die een levend vaccin toegediend hebben gekregen binnen 3 maanden voor mogelijke inclusie
- Cardiaal, pulmonaal, metabool, renaal, lever, gastro-intestinaal, hematologisch of neurologisch leiden of immuun deficiëntie dat ervoor zorgt dat deelname aan de studie een onacceptabel risico voor de patiënt meebrengt.
- Gebruik van meer dan 10mg prednison minder dan een maand voor inclusie.
- Gebruik van pilocarpine, hydroxychloroquine, methotrexaat, cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, MMF en leflunomide minder dan 1 maand voor inclusie.
- Eerder gebruik van biologicals:
 - o Gebruik van abatacept minder dan 6 maanden voor inclusie of rituximab minder dan 12 maanden voor inclusie
 - o Ooit abatacept of rituximab gebruikt als de behandeling met abatacept of rituximab is gestaakt vanwege veiligheidsoverwegingen of falen van de behandeling
 - o Ooit andere biological DMARDS dan abatacept of rituximab gebruikt
- Lab afwijkingen:
 - a. Serum kreatinine meer dan 250 µmol/l
 - b. ASAT of ALAT meer dan 1.5x bovenste normaalwaarde van het laboratorium
 - c. Hb lager dan 5.6 mmol/l voor mannen en 5.3 mmol/l voor vrouwen
 - d. Neutrofiele granulocyten minder dan $0.5 \times 10^9/l$
 - e. Trombocyten minder dan $50 \times 10^9/l$
- Andere lab afwijkingen die volgens de onderzoeker een onacceptabel risico voor de patiënt betekenen bij deelname aan deze studie.
- Patiënten zullen worden gevraagd of ze allergieën hebben of ooit een reactie op geneesmiddelen hebben gehad. Patiënten met een hoog risico op geneesmiddelen reactie worden geëxcludeerd.
- Patiënten die in de gevangenis zitten.
- Patiënten die gedwongen opgenomen zijn voor behandeling van een psychiatrische of fysieke ziekte.
- Patiënten die niet in staat zijn om studie gerelateerde onderzoeken te voltooien.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-08-2014
Aantal proefpersonen:	88
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Orencia
Generieke naam:	Abatacept
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement

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	EUCTR2014-000417-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02067910
CCMO	NL48152.042.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	15-08-2019
Totaal aantal deelnemers:	80