

EEN OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA OM DE GROOTE VAN HET EFFECT TE SCHATTEN VAN HRCT-EINDPUNTEN ALS REACTIE OP INDUCTIETHERAPIE MET GLUCOCORTICOÏDEN BIJ PROEFPERSONEN MET PULMONALE SARCOÏDOSE

Gepubliceerd: 20-03-2018 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Primaire doelstellingen* Het schatten van de grootte van het effect, na 4 en 8 weken, van de verandering ten opzichte van baseline in de metingen van de lobaire volumes bij de functionele restcapaciteit (FRC) en de totale longcapaciteit (TLC) op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48613

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NDS-CP-001 (0451/0268) Celgene

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

namelijk de granulomen die de werking van de longen en de ademhaling kunnen beïnvloeden, sarcoïdose; groei en ophoping van cellen van het immuunsysteem (witte

1 - EEN OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA OM DE GROOTE VAN HET EFFECT TE SCHAT ...

6-05-2025

bloedcellen) in de longen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Celgene cooperation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: computertomografie met hoge resolutie (HRCT), glucocorticoïden (prednison of prednisolon), Open-label, PULMONALE SARCOÏDOSE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: HRCT

Beschrijving:

* Op HRCT gebaseerde gegevens van sarcoïdactiviteit en -progressie, lobaire volumes bij TLC en FRC, en luchtwegwandvolumes

Secundaire uitkomstmaten

Verkenkend eindpunt: HRCT

Beschrijving:

- * Longvolumes bij FRC en TLC
- * (specifiek) Op CFD gebaseerde luchtwegweerstand bij FRC en TLC
- * (specifiek) Luchtwegvolume tot generatie 8-10 bij TLC
- * (specifiek) Luchtwegvolume tot generatie 4-5 bij FRC
- * Achtergebleven lucht bij FRC
- * Inwendige luchtstroomverdeling op basis van het uitzetten van de longkwabben
- * Emfyseemscore op lobair niveau

Verkennde eindpunten: Longfunctieonderzoeken (PFT's, Pulmonary Function Tests)

Beschrijving:

* Geforceerde vitale capaciteit (FVC), geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1), diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DLCO), totale longcapaciteit (TLC) en functionele restcapaciteit (FRC), zesminutenlooptest (6MWT)

Voor andere verkennde eindpunten raadpleegt u het protocol onder tabel 2:

Eindpunten van het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sarcoïdose is een multisysteemaandoening die wordt gekenmerkt door de vorming van granulomen. De ziekte treft mensen van alle rassen en etnische groepen en treedt op alle leeftijden op, hoewel deze gewoonlijk optreedt vóór de leeftijd van 50 jaar, met de hoogste incidentie in de leeftijd van 20-39 jaar. Bij > 90% van de patiënten zijn het longparenchym en de mediastinale lymfeklieren betrokken, wat vaak leidt tot dyspneu, droge hoest en pijn op de borst. Van de patiënten bij wie pulmonale sarcoïdose (PS) is vastgesteld, heeft ongeveer 9% tot 37% gelijktijdige betrokkenheid van de huid (cutane sarcoïdose [CS]) die zich manifesteert als maculopapuleuze laesies op het gelaat, de romp en/of de extremiteiten. Hoewel er weinig bekend is over de oorzaken van de pathologische inflammatoire respons die bij sarcoïdose wordt gezien, wordt deze gekenmerkt door een accumulatie van geactiveerde lymfocyten, die overwegend het helper-T-cel type 1 (Th1)-fenotype tot expressie brengen, evenals macrofagen, wat leidt tot de vorming van granulomen. Hoewel algemeen wordt aangenomen dat T-celactivatie nodig is om dit proces te starten, zijn bij de vorming van granulomen andere celtypen betrokken, waaronder macrofagen, epithelioïde cellen en meerkernige reuzencellen.

Macrofagenkoloniestimulerende factor (M-CSF) en granulocyten-macrofagenkoloniestimulerende factor (GM-CSF) induceren de proliferatie en differentiatie van alveolaire macrofagen, en de vorming van meerkernige reuzencellen, wat essentieel is voor de vorming van granulomen. De alveolaire macrofaag is een belangrijke bron van pro-inflammatoire cytokinen,

zoals tumornecrosefactor-alfa (TNF-*) in de long, die sterk samenhangen met de pathogenese van sarcoïdose. Bovendien zijn er klinische aanwijzingen dat remming van TNF-* een doeltreffende behandeling voor sarcoïdose kan zijn. Hoewel bij meer dan 50% van de patiënten met een diagnose van sarcoïdose binnen drie jaar remissie optreedt, ontstaat bij ongeveer een derde van de patiënten schade in een aantal organen. Patiënten met betrokkenheid van longen, hart of hersenen, of met lupus perniciosus, een sarcoïdosegerelateerde ontsierende huidaandoening die niet spontaan verbetert, lopen een groter risico op minder gunstige uitkomsten.

Hoewel sarcoïdose vaak reageert op corticosteroïden en andere immunosuppressiva of immunomodulatoren, zijn deze laatste niet curatief en treden er vaak recidieven op. Geneesmiddelen die tot nu toe in de huidige klinische praktijk worden gebruikt, zijn onder meer glucocorticoïden, hydroxychloroquine, methotrexaat, thalidomide en infliximab. Desondanks blijft de precieze rol van immunosuppressiva en anti-TNF-middelen bij de behandeling van sarcoïdose onzeker, en zijn er, met uitzondering van glucocorticoïden, geen producten die door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd zijn voor sarcoïdose. Door de chronische aard van de ziekte en de toxiciteit die deze geneesmiddelen vaak vertonen, bestaat er een on vervulde medische behoefte aan doeltreffendere behandelingen.

De beoordeling van sarcoïdose is significant ondersteund door recente beeldvormingstechnologie. Standaard radiografie van de borst wordt meestal gebruikt om patiënten te evalueren en te classificeren met vermoedelijke pulmonale sarcoïdose. Hoge resolutie computertomografie (HRCT) is superieur aan conventionele borstradio en kan kenmerkende kenmerken van sarcoïdose identificeren. Bepaalde HRCT-eigenschappen kunnen ook de actieve ontsteking van fibrose differentiëren, die de behandeling kunnen begeleiden. In dit onderzoek wordt nagestreefd hoe manieren waarop bepaalde HRCT-gebaseerde maatregelen kunnen dienen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- * Het schatten van de grootte van het effect, na 4 en 8 weken, van de verandering ten opzichte van baseline in de metingen van de lobaire volumes bij de functionele restcapaciteit (FRC) en de totale longcapaciteit (TLC) op basis van computertomografie met hoge resolutie (HRCT) als reactie op inductietherapie met glucocorticoïden (bv. prednison of prednisolon) bij proefpersonen met pulmonale sarcoïdose.
- * Het schatten van de grootte van het effect, na 4 en 8 weken, van de verandering ten opzichte van baseline in de metingen van het luchtwegwandvolume op basis van HRCT als reactie op inductietherapie met glucocorticoïden bij proefpersonen met pulmonale sarcoïdose.

Verkennde doelstellingen

- * Het schatten van de grootte van het effect, na 4 en 8 weken, van de
- 4 - EEN OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA OM DE GROOTTE VAN HET EFFECT TE SCHAT ...

verandering ten opzichte van baseline in totale longvolumes, luchtwegweerstand, luchtwegvolume bij FRC en TLC, achtergebleven lucht bij FRC, inwendige luchtstroomverdeling op basis van het uitzetten van de longkwabben, en de emfyseemscore als reactie op inductietherapie met glucocorticoïden bij proefpersonen met pulmonale sarcoïdose, als gemeten door HRCT.

* Het schatten van de grootte van het effect, na 4 en 8 weken, van de verandering ten opzichte van baseline in geforceerde vitale longcapaciteit (FVC, forced vital capacity), geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1), diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DLCO), de inhalatie- (TLC) en exhalatiecapaciteit (FRC) en de zesminutenlooptest (6MWT, six-minute walk test) als reactie op inductietherapie met glucocorticoïden bij proefpersonen met pulmonale sarcoïdose.

* Het schatten van de veranderingen, na 4 en 8 weken, ten opzichte van baseline in de farmacodynamische (PD) biomarkers als reactie op inductietherapie met glucocorticoïden bij proefpersonen met pulmonale sarcoïdose.

* Het schatten van de veranderingen ten opzichte van baseline in door de patiënt gerapporteerde pulmonale eindpunten aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), 'baseline/transition dyspnea indices' (BDI/TDI) en King's Sarcoidosis Questionnaire als reactie op inductietherapie met glucocorticoïden gedurende 4 en 8 weken bij proefpersonen met pulmonale sarcoïdose.

* Het beschrijven van de frequentie en het type van AE's bij patiënten met symptomatische pulmonale sarcoïdose die worden behandeld met glucocorticoïden.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, eenarmig, ongeblindeerd/open-label onderzoek bij proefpersonen met een diagnose van pulmonale sarcoïdose met dyspneu en aanwijzingen voor ziekte op een röntgenopname van de borstkas (stadium II of III) die geen initiële inductiebehandeling krijgen voor hun ziekte.

In dit onderzoek wordt het effect beoordeeld van de behandeling met glucocorticoïden op parameters voor functionele respiratoire beeldvorming (FRI, functional respiratory imaging) en longfunctietests (PFT's, pulmonary function tests) tijdens de behandeling met glucocorticoïd bij patiënten met pulmonale sarcoïdose. In het onderzoek wordt een opzet gebruikt met meerdere doses met 24 proefpersonen die glucocorticoïd krijgen (* 30 mg/dag prednison of prednisolon).

Duur van het onderzoek

De geschatte duur van het onderzoek vanaf het eerste bezoek van de eerste proefpersoon (FSFV, first-subject-first-visit) tot het laatste bezoek van de laatste proefpersoon (LSLV, last-subject-last-visit) bedraagt ongeveer 12 maanden.

De geschatte duur van de deelname aan het onderzoek van iedere proefpersoon, vanaf de screening tot en met het follow-up telefoongesprek, bedraagt ongeveer 4 maanden.

Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als de datum van het laatste

bezoek van de laatste proefpersoon die de follow-up na de behandeling voltooit, of de datum van ontvangst van het laatste gegevenspunt van de laatste proefpersoon dat nodig is voor primaire, secundaire en/of verkennende analyse, als vooraf gespecificeerd in het protocol, afhankelijk van welke datum het laatst valt.

Inschatting van belasting en risico

In dit onderzoek wordt de grootte onderzocht van het effect als reactie op standaardbehandeling, gebruiksgemak en algemene geschiktheid van op computertomografie met hoge resolutie (HRCT) gebaseerde variabelen als eindpunten. Bepaalde functies van HRCT kunnen ook onderscheid maken tussen actieve ontsteking en fibrose, wat kan helpen bij het sturen van de behandeling. In dit onderzoek worden de manieren onderzocht waarop bepaalde op HRCT gebaseerde maten van nut kunnen zijn. De standaardbehandeling voor sarcoïdose in de longen bestaat uit prednison of prednisolon. Gebruik van medicatie houdt altijd een risico in. De proefpersonen zullen echter zorgvuldig worden gecontroleerd op eventuele problemen die kunnen optreden tijdens de behandeling.

Zie het toestemmingsformulier voor verdere informatie.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit, New Jersey NJ 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit, New Jersey NJ 07901
US

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)

1. De proefpersoon is een man of vrouw * 18 en * 65 jaar, op het moment van ondertekenen van het toestemmingsformulier., 2. De proefpersoon moet een toestemmingsformulier begrijpen en vrijwillig ondertekenen voordat er onderzoeksgelateerde bepalingen/procedures worden uitgevoerd., 3. De proefpersoon is bereid en in staat om zich te houden aan het bezoekschema van het onderzoek en andere vereisten van het protocol., 4. De proefpersoon heeft vóór inschrijving geen glucocorticoïd gekregen als initiële sarcoïdosebehandeling (* 20 mg/dag prednison of prednisolon) of andere sarcoïdosebehandeling ondergaan gedurende ten minste 3 maanden of 5 PK-halfwaardetijden, naargelang welke periode langer is., 5. De proefpersoon heeft een diagnose van pulmonale sarcoïdose:
 - a. volgens de verklaring van de ATS/ERS/WASOG, en ondersteund door de klinische presentatie en door biopsie bewezen niet-verkazende granulomateuze ontsteking zonder andere oorzaak van de granulomen;
 - b. met radiografische stadium II of III-ziekte;
 - c. met dyspneu (MRC graad * 1);
 - d. met een FVC als volgt
 - * 45% en * 80% van de voorspelde normale waarde bij screening (voor ten minste 10 proefpersonen);
 - * 45% en * 80% van de voorspelde normale waarde bij screening (voor niet meer dan 14 proefpersonen);
 - e. met of zonder gelijktijdige extrapulmonale sarcoïdose;
 - f. zonder klinisch significante neurosarcoïdose of cardiale sarcoïdose;
 - g. zonder voorgeschiedenis van resistentie tegen of ongevoeligheid voor inductietherapie met glucocorticoïden., 6. De proefpersoon verkeert in goede gezondheid (met uitzondering van sarcoïdose) zoals bepaald door middel van een lichamelijk onderzoek bij de screening.
 - a. Stabiele en lichte syndromen in verband met normale veroudering, waarvan niet wordt verwacht dat ze de veilige deelname of interpretatie van de gegevens zullen beïnvloeden, zijn toegelaten. Voorbeelden zijn onder andere systemische hypertensie, hypothyreoïdie, prostaathypertrofie, etc., 7.

7 - EEN OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA OM DE GROOTE VAN HET EFFECT TE SCHAT ...

6-05-2025

Anticonceptievereisten:

Moet voldoen aan de volgende acceptabele vormen van anticonceptie. Alle vrouwen die kinderen kunnen krijgen (FCBP, females of childbearing potential)¹ moeten tijdens deelname aan het onderzoek en gedurende ten minste 28 dagen na het laatste onderzoeksbezoek een van de goedgekeurde anticonceptiemethoden gebruiken die hieronder worden beschreven.

Op het moment van toelating tot het onderzoek, evenals wanneer er tijdens het onderzoek een verandering optreedt in de anticonceptiemaatregelen of het vermogen om zwanger te worden van een FCBP, zal de onderzoeker de proefpersoon voorlichting geven over de anticonceptiemethoden en het juiste en consequente gebruik van doeltreffende anticonceptiemethoden om zwangerschap met succes te voorkomen.

Alle FCBP's moeten een negatief resultaat van een zwangerschapstest hebben bij de screening, baseline (dag 1/bezoek 1), bezoek 3, bezoek 5. Alle FCBP-proefpersonen die activiteiten verrichten waarbij conceptie mogelijk is, moeten een van de goedgekeurde anticonceptiemethoden gebruiken die hieronder worden beschreven: Optie 1: Een of meer van de volgende zeer doeltreffende methoden: hormonale anticonceptie (oraal, injectie, implantaat, transdermale pleister, vaginale ring); spiraaltje (IUD); afbinding van de eileiders; of vasectomie van de partner; OF, Optie 2: Mannen- of vrouwencondoom (latex condoom of niet-latex condoom dat NIET vervaardigd is van natuurlijk [dierlijk] membraan [bijvoorbeeld polyurethaan]); PLUS één extra barrièreanticonceptiesponsje met zaaddodend middel.

Mannelijke proefpersonen (onder wie proefpersonen die een vasectomie hebben ondergaan) die activiteiten verrichten waarbij conceptie mogelijk is, moeten een barrièreanticonceptiemethode (latex of niet-latex condooms die NIET vervaardigd zijn van natuurlijk [dierlijk] membraan [bijvoorbeeld polyurethaan]) gebruiken terwijl ze aan het onderzoek deelnemen en gedurende ten minste 28 dagen na het laatste onderzoeksbezoek., 8. De proefpersoon heeft een body mass index (BMI) * 17 en * 40 kg/m² bij de screening., 9. De proefpersoon heeft resultaten van klinische laboratoriumveiligheidstests binnen de normale grenzen of die door de onderzoeker acceptabel worden geacht. Het aantal bloedplaatjes, het absolute aantal neutrofielen en het absolute aantal lymfocyten moeten bij de screening hoger dan de ondergrens van normaal zijn., 10. De proefpersoon is afebriel, met een systolische bloeddruk (BD) in rugligging * 90 en * 150 mmHg, een diastolische BD in rugligging * 50 en * 90 mmHg en een polsfrequentie * 40/minuut en * 110/minuut bij de screening., 11. De proefpersoon heeft bij de screening een normaal of klinisch acceptabel 12-afleidingen-ECG.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft een ernstige medische aandoening, afwijkend laboratoriumresultaat, neurologische ziekte of psychiatrische ziekte die/dat de

proefpersoon zou verhinderen om het onderzoek veilig te voltooien. Eerdere aanwijzingen voor neurologische ziekte moeten worden gedocumenteerd., 2. De proefpersoon heeft een aandoening die de interpretatie van de onderzoeksgegevens kan verstoren., 3. De proefpersoon is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft., 4. De proefpersoon heeft een ander interventioneel onderzoeksgeneesmiddel voor sarcoïdose gekregen in de 3 maanden vóór de screening of binnen 5 PK-halfwaardetijden, naargelang welke periode langer is*, 5. De proefpersoon heeft klinisch significante longziekte anders dan sarcoïdose, zoals astma, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), interstitiële longziekte (ILD, interstitial lung disease) of longkanker.

a. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van significante (groter dan een wig) longresectie., 6. De proefpersoon wordt behandeld voor sarcoïdosegerelateerde pulmonale hypertensie of heeft een indicatie voor een dergelijke behandeling., 7. De proefpersoon heeft niet-gereguleerde diabetes en/of andere contra-indicaties voor behandeling met glucocorticoïden., 8. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van listeriosis, coccidioïdomycose, histoplasmose, blastomycose, behandelde of onbehandelde tuberculose of blootstelling aan personen met tuberculose., 9. De proefpersoon is een actieve roker of heeft een rookgeschiedenis van > 10 pakjaren. Voormalige rokers moeten gedurende ten minste 1 jaar gestopt zijn met roken., 10. De proefpersoon is niet in staat onderzoeksgelateerde procedures of handelingen uit te voeren., 11. De proefpersoon heeft in het voorgaande jaar een anti-tumornecrosefactor (anti-TNF)-behandeling met een biologisch middel gekregen., 12. De proefpersoon heeft een actieve infectie waarvoor behandeling nodig was binnen 30 dagen vóór de screening*, 13. De proefpersoon heeft een positief resultaat van een QuantiFERON-TB Gold-tuberculose test.

a. In geval van een onduidelijk resultaat mag de test eenmaal worden herhaald. Het resultaat van de herhaling moet negatief zijn om toelating tot het onderzoek mogelijk te maken., 14. De proefpersoon heeft een actieve schimmelinfectie (anders dan candidiasis van de urinewegen*) of actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C of een voorgeschiedenis van HCV-infectie of chronische HBV-infectie., 15. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van aangeboren en/of verworven immunodeficiëntie (bv. 'common-variable immunodeficiency', HIV, etc.), 16. De proefpersoon heeft aspartaattransaminase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) of totale bilirubine > 2 x de bovengrens van normaal bij de screening (tenzij de onderzoeker en/of de medische monitor van de sponsor van mening is dat de verhoging het gevolg is van sarcoïdose), 17. De proefpersoon heeft een serumcreatininewaarde > 1,8 mg/dl (> 159,12 μ mol/l), 18. De proefpersoon heeft klinisch significante organische hartziekte (bv. congestief hartfalen), myocardinfarct waarvoor binnen zes maanden vóór de screening initiëren of wijzigen van de medische behandeling vereist is., 19. De proefpersoon heeft een QTcF van > 450 milliseconden of bevindingen op het elektrocardiogram (ECG) bij de screening (bv. een aritmie, hartblok, etc.) die wijzen op significante cardiale sarcoïdose of een significant risico op een cardiaal ongewenst voorval tijdens dit onderzoek., 20. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van een maligniteit binnen 5 jaar (met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid

dat chirurgisch genezen is, een verre voorgeschiedenis van kanker die nu als genezen wordt beschouwd of een positief resultaat van een cervixuitstrijkje met vervolgens negatieve resultaten bij follow-up)., 21. De proefpersoon verwacht een electieve operatie te ondergaan in de periode tussen de screening en 10 weken na het laatste onderzoeksbezoek als de operatie naar verwachting de beoordeling van de eindpunten van het onderzoek of de beoordeling van bijwerkingen (AE's, adverse events) zal verstoren., * Kandidaat-proefpersonen met deze aandoeningen kunnen opnieuw worden beoordeeld na het verdwijnen van de symptomen en tot het onderzoek worden toegelaten als aan alle andere criteria wordt voldaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-10-2018

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CCMO	NL63613.078.18
Ander register	SF NIHR CRN reference: RESP 35694