

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met herhaling van doses in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van HZN-825 bij patiënten met diffuse cutane systemische sclerose

Gepubliceerd: 25-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling is om de werkzaamheid aan te tonen van 1 of 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo bij proefpersonen met diffuse cutane SSc, zoals bepaald door een vergelijking van de verandering in geforceerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49927

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HZNP-HZN-825-301 / Beacon

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Diffuse cutane systemische sclerose, ziekte die wordt gekenmerkt door huidverhardening (fibrose) en problemen in veel organen van het lichaam

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Horizon Therapeutics Ireland DAC
Overige ondersteuning: Horizon Therapeutics Ireland DAC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diffuse Cutane Systemische Sclerose, Fase 2b/3, HZN-825

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in FVC (% van voorspelde waarde) t.o.v. de uitgangswaarde na 52 weken

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in HAQ-DI tot week 52.
2. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in MDGA tot week 52.
3. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in PTGA tot week 52.
4. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de subschaal fysieke effecten van de SSPRO-18 tot week 52.
5. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de subschaal fysieke beperkingen van de SSPRO-18 tot week 52.
6. Percentage proefpersonen met een mRSS-afname van ≥ 5 punten en 25% ten opzichte van de uitgangswaarde in week 52.
7. Responderpercentage (gedefinieerd als ACR-CRISS [voorspelde waarschijnlijkheid] van ten minste 0,6) in week 52.
8. Percentage proefpersonen met een verbetering van ≥ 3 van de 5 belangrijkste

metingen t.o.v. de uitgangswaarde: $\geq 20\%$ in mRSS, $\geq 20\%$ in HAQ-DI, $\geq 20\%$ in PTGA, $\geq 20\%$ in MDGA en $\geq 5\%$ voor FVC (% van voorspelde waarde) in week 52 (ACR-CRISS-20).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diffuse cutane systemische sclerose (dcSSc) is een zeldzame en verwoestende auto-immuunziekte die wordt gekarakteriseerd door huidfibrose, beginnend op de vingers en het gezicht, die snel veralgemeend wordt met interne orgaanmanifestaties van fibrose. De ziekte heeft een hoge morbiditeit en mortaliteit; patiënten met dcSSc hebben een 10-jaarsoverleving van 55%. De dood wordt meestal veroorzaakt door betrokkenheid van longen, hart en nieren.

Momenteel is er geen effectieve behandeling of genezing voor gegeneraliseerde SSc. De behandeling hangt af van de aanwezige symptomen en de aangetaste organen en kan medicatie en chirurgie omvatten. Tot op heden hebben alle beschikbare therapeutische opties (bijv. corticosteroïden, methotrexaat, cyclofosfamide, azathioprine en mycofenolaatmofetil) slechts een beperkte werkzaamheid aangetoond en/of veiligheidsproblemen die hun gebruik beïnvloeden en zijn niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met SSc. Eén behandeling, nintedanib, werd goedgekeurd, hoewel het alleen de achteruitgang van de longfunctie vertraagt **bij volwassenen met interstitiële longziekte (ILD) geassocieerd met SSc. Er is dus een substantiële onvervulde klinische behoefte aan een effectieve en goed verdragen behandeling voor SSc.

HZN-825 wordt onderzocht als een nieuwe therapie voor SSc omdat het selectief LPAR1 antagoniseert, waarvan is aangetoond dat het geassocieerd is met huid-, long-, hart-, peritoneale en tubulo-interstitiële fibrose, en mogelijk een nieuw therapeutisch doelwit is voor de behandeling van fibrotische ziekten, waaronder ssc.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling is om de werkzaamheid aan te tonen van 1 of 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo bij proefpersonen met diffuse cutane SSc, zoals bepaald door een vergelijking van de verandering in geforceerde vitale capaciteit (FVC) % voorspelde waarde na 52 weken behandeling.

Secundaire doelstellingen

1. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de Vragenlijst voor gezondheidsbeoordeling-beperkingsindex (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI]) na 52 weken behandeling.
2. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de algemene beoordeling door de arts (Physician Global Assessment (MDGA)) na 52 weken behandeling.
3. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de Algemene beoordeling van de patiënt (Patient Global Assessment (PTGA)) na 52 weken behandeling.
4. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de subschaal lichamelijke effecten van het door de patiënt gemelde resultaat van sclerodermie huid (SSPRO-18) na 52 weken behandeling.
5. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de subschaal lichamelijke beperkingen van de SSPRO-18 na 52 weken behandeling.
6. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de gemodificeerde Rodnan-huidscore (modified Rodnan skin score, mRSS), na 52 weken behandeling.
7. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de responscriteria van het American College of Rheumatology (ACR) bij systemische sclerose (ACR-CRISS), gedefinieerd als verbetering t.o.v. de uitgangswaarde in mRSS, HAQ-DI, PTGA, MDGA en FVC (% voorspelde waarde) na 52 weken behandeling.
8. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de ACR-CRISS-20, gedefinieerd als verbetering in ≥ 3 kernwaarden ten opzichte van de uitgangswaarde van $\geq 20\%$ in mRSS, $\geq 20\%$ in HAQ-DI, $\geq 20\%$ in PTGA, $\geq 20\%$ in MDGA en $\geq 5\%$ in FVC (% van voorspelde waarde) na 52 weken behandeling.
9. Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van HZN-825 op grond van bijwerkingen (AE*s), bijwerking van bijzonder belang (AESI) (orthostatische hypotensie), gebruik van gelijktijdige medicatie, vitale functies, 12-afleidingen elektrocardiogram (ecg) en klinische laboratoriumevaluaties voor veiligheid (hematologie, chemie, ontstekingsparameters, stollingspaneel en urineanalyse).
10. Beoordeling van de farmacokinetiek (PK) van HZN-825 en metaboliet(en).

Verkennde doelstellingen:

1. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de SSPRO-18 na 52 weken behandeling.
2. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo volgens de Universiteit van Californië - Los Angeles Sclerodermie Klinisch onderzoeksconsortium van gastro-intestinaal kanaal (University of California Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract, UCLA SCTC GIT 2.0) na 52 weken behandeling.
3. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op het fenomeen van Raynaud aan de hand van de beoordeling van Raynaud.
4. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo

volgens Sclerodermie HAQ (SHAQ) in week 52.

5. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de scores van de vragenlijst voor kwaliteit van leven bij systemische sclerose (Systemic Sclerosis Quality of Life Questionnaire, SScQoL).

6. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SF-12 gezondheidsvragenlijst (SF-12)-scores.

7. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in scores op de schaal voor pijn en pijncomponenten.

8. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in vermoeidheid op grond van de Functionele evaluatie van therapie van chronische ziekte - Vermoeidheidsschaal (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, FACIT-F) score.

9. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in eiwitexpressie van ontstekingsmarkers en fibrose in huidbiopsieën.

10. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op de verandering t.o.v. de uitgangswaarde in transcriptomics geassocieerd met LPAR1-route, ontsteking en fibrose in huidbiopsieën.

11. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in longfibrose na 52 weken behandeling bij proefpersonen met geschikte hoge-resolutie computertomografie (HRCT) bij de uitgangswaarde.

12. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DLCO) na 52 weken behandeling.

13. Beoordeling van het effect van 2 dosisregimes van HZN-825 versus placebo op de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in serum en plasma biomarkers die zijn geassocieerd met de LPAR1- route, ontsteking of fibrose.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met herhaling van doses in meerdere centra. Proefpersonen worden gescreend binnen 4 weken voorafgaand aan het baselinebezoek (dag 1). Ongeveer 300 proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor het onderzoek worden op dag 1 gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar HZN-825 300 mg QD, HZN-825 300 mg BID of placebo gedurende 52 weken. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens het gebruik van mycofenolaatmofetil bij de screening (ja/nee) en de aanwezigheid van interstitiële longziekte (ILD) (ja/nee) op grond van een HRCT-scan bij de screening.

Het onderzoek omvat een screeningsperiode van maximaal 4 weken en een dubbelblinde behandelingsperiode van 52 weken. Proefpersonen nemen hun eerste

dosis onderzoeksmiddel in het ziekenhuis in en komen terug naar het ziekenhuis voor onderzoeksbezoeken in week 4 en daarna om de 6 weken tot week 52. Alle proefpersonen die de dubbelblinde behandelingsperiode (week 52) voltooien, komen in aanmerking voor deelname aan een 52 weken durend verlengingsonderzoek (HZNP-HZN-825-302). Proefpersonen die niet met de verlenging beginnen, komen 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel terug naar de kliniek voor een opvolgingsbezoek voor de veiligheid.

Wanneer een proefpersoon vroegtijdig met het onderzoeksmiddel stopt, wordt hem/haar gevraagd om in de studie te blijven, de geplande bezoeken te blijven deelnemen tot week 52. Wanneer een proefpersoon vroegtijdig stopt met studie medicatie en niet wenst door te gaan met de studie zal hij/zij gevraagd worden naar de kliniek terug te komen voor een visite en de week 52 procedures ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in 3 verschillende groepen in een verhouding van 1:1:1. Proefpersonen zullen oraal 2 tabletten onderzoeksmiddel innemen, >s ochtends en >s avonds bij een maaltijd. Groep A: HZN-825 300 mg QD-regime: 2 HZN-825 tabletten >s ochtends en 2 placebotabletten >s avonds Groep B: HZN-825 300 mg BID-regime: 2 HZN-825 tabletten >s ochtends en 2 HZN-825 tabletten >s avonds Groep C: Placeboregime: 2 placebotabletten >s ochtends en 2 placebotabletten >s avonds.

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

- Hoofdpijn
- Orthostatische hypotensie (daling van de bloeddruk bij het opstaan, wat kan leiden tot duizeligheid)
- Flatulentie (winderigheid)
- Buikpijn

De volgende in eerdere onderzoeken waargenomen bijwerkingen kwamen zelden voor en kunnen ernstig zijn:

- Er was tijdens het nemen van HZN-825 één ernstige bijwerking van flauwvallen bij een patiënt met een medische voorgeschiedenis hiervan in de kindertijd.
- Eén deelnemer die de dosis van 300 mg HZN-825 tweemaal daags kreeg, kreeg last van misselijkheid en buikpijn, wat leidde tot stopzetting van het onderzoek.

Er bestaat altijd een kans dat er een onverwachte of ernstige bijwerking van een allergische reactie optreedt. Dit kan gebeuren bij mensen die dit of een ander geneesmiddel gebruiken. Enkele symptomen van allergische reacties zijn de volgende:

- Uitslag

- Piepende ademhaling en ademhalingsproblemen
- Duizeligheid en flauwvallen
- Zwelling rond de mond, keel of ogen
- Snelle hartslag
- Zweten

Contactpersonen

Publiek

Horizon Therapeutics Ireland DAC

70 St. Stephen's Green
Dublin 2 D02 E2X4
IE

Wetenschappelijk

Horizon Therapeutics Ireland DAC

70 St. Stephen's Green
Dublin 2 D02 E2X4
IE

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. Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
2. Man of vrouw tussen 18 en 75 jaar oud bij de screening.
3. Voldoen aan de classificatiecriteria van het American College of Rheumatology/Europese Liga tegen Reuma voor SSc in 2013 met een totale score van ≥ 9 (Van den Hoogen et al., 2013).
4. Geclassificeerd als huidbetrokkenheid proximaal van de elleboog en/of knie (diffuse cutane SSc subset door LeRoy en Medsger, 2001).
5. Op het moment van deelname, minder dan 36 maanden sinds het optreden van de eerste manifestatie van SSc, anders dan het fenomeen van Raynaud.
7. Huidverdikking door SSc in de onderarm geschikt voor herhaalde biopsie.
8. mRSS-eenheden ≥ 15 bij screening
9. FVC $\geq 45\%$ voorspelde waarde bij de screening, zoals bepaald door spirometrie.
10. Bereid en in staat zijn om zich te houden aan het voorgeschreven behandelingsprotocol en de beoordelingen gedurende de duur van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Positief voor anticentromere antilichamen.
2. Gediagnosticeerd met sine scleroderma of beperkte cutaan SSc.
3. Gediagnosticeerd met andere auto-immuunbindweefselziekten, met uitzondering van fibromyalgie, sclerodermie-geassocieerde myopathie en secundair syndroom van Sjögren.
4. Renale crisis bij sclerodermie gediagnosticeerd binnen 6 maanden vóór het screeningsbezoek.
5. Een van de volgende cardiovasculaire aandoeningen:
 - a. ongecontroleerde, ernstige hypertensie ($\geq 160/100$ mmHg) of aanhoudende lage bloeddruk (systolische bloeddruk < 90 mmHg) binnen 6 maanden vóór de screening,
 - b. myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de screening,
 - c. onstabiele cardiale angina pectoris binnen 6 maanden vóór de screening.
6. DLCO $< 40\%$ voorspeld (gecorrigeerd voor hemoglobine). Als blootstelling aan ernstig acuut ademhalingssyndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) klinisch gezien van belang is voor een proefpersoon, overweeg dan het gebruik van een DLCO tot 6 maanden vóór het screeningsbezoek.
7. Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) door katheterisatie van het rechterhart waarvoor behandeling met meer dan 1 goedgekeurde, orale behandeling van PAH of een parenterale therapie nodig is. De behandeling is toegestaan voor een erectiele disfunctie en/of het fenomeen van Raynaud/digitale ulcera.
8. Gebruik van corticosteroïden voor andere aandoeningen dan SSc binnen 4 weken voorafgaand aan de screening (topische steroïden voor dermatologische aandoeningen en geïnhaleerde/intranasale/intra-articulaire steroïden zijn toegestaan).
9. Gebruik van een ander niet-steroïde immunosuppressivum, klein biologisch molecuul, cytotoxisch of antifibrotisch geneesmiddel binnen 4 weken vóór de screening, waaronder cyclofosfamide, azathioprine (Imuran®) of andere

immunosuppressieve of cytotoxische medicatie.

10. Bekende actieve bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële of andere infecties, waaronder tuberculose of atypische mycobacteriële ziekten (schimmelinfecties van nagelbedden zijn toegestaan).

11. Gebruik van een door de Amerikaanse Food and Drug Administration goedgekeurd middel voor SSc of een onderzoeksmiddel voor een aandoening binnen 90 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat langer is, voorafgaand aan de screening of verwacht gebruik in de loop van het onderzoek.

12. Maligne aandoening in de afgelopen 5 jaar (behalve succesvol behandeld basaal-/plaveiselcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalskanker in situ).

13. Vrouwen van vruchtbare leeftijd of mannelijke proefpersonen die niet akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethode(n) gedurende het hele onderzoek en tot 1 maand na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Mannelijke proefpersonen moeten zich gedurende dezelfde periode onthouden van spermadonatie en vrouwen van ei-/eiceldonatie. Vrouwen worden geacht zwanger te kunnen worden als ze niet postmenopauzaal en niet operatief steriel zijn (gedocumenteerde bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie). Een postmenopauzale toestand wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder een alternatieve medische oorzaak. Een hoog follikelstimulerend hormoon (FSH)-niveau in het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om een postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormonale substitutietherapie gebruiken. Bij afwezigheid van 12 maanden amenorroe is een enkele FSH-meting echter onvoldoende. Een man wordt na de puberteit als vruchtbaar beschouwd, tenzij permanent steriel door bilaterale orchidectomie.

14. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

15. Huidig drugs- of alcoholmisbruik of een voorgeschiedenis van ofwel in de afgelopen 2 jaar, naar het oordeel van de onderzoeker of zoals gemeld door de proefpersoon.

16. Eerdere inschrijving in dit onderzoek of deelname aan een eerder klinisch onderzoek naar HZN-825 of SAR100842.

17. Bekende voorgeschiedenis van een positieve test op het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

18. Actieve hepatitis (hepatitis B: positief hepatitis B oppervlakte-antigeen [HBsAg] en positief anti-hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBcAb] en negatief hepatitis B-oppervlakte-antilichaam [HBsAb] of positief voor HBcAb met een positieve test voor HBsAb en aanwezigheid van hepatitis B-virus DNA bij de screening; hepatitis C: positief anti-hepatitis C-virus [anti-HCV] en positief RNA-HCV).

19. Huidige leveraandoeningen door alcoholgebruik, primaire biliare cirrose of primaire scleroserende cholangitis of matige (Child-Pugh B) tot ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornissen volgens het Child-Pugh score systeem.

20. Eerdere orgaantransplantatie (waaronder allogene en autologe mergtransplantatie).

21. Internationale genormaliseerde ratio > 2 , verlengde protrombinetijd $> 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) of partiële tromboplastinetijd $> 1,5 \times$ ULN bij de screening.

22. Alanine-aminotransferase of aspartaat-aminotransferase > 2 x ULN.
23. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m² bij screening.
24. Totaal bilirubine > 2 x ULN. Proefpersonen met een gedocumenteerde diagnose van het syndroom van Gilbert kunnen meedoen aan het onderzoek als hun totale bilirubine ≤ 3,0 mg/dl is.
25. Elke andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek zou uitsluiten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HZN-825
Generieke naam:	HZN-825

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2020-005764-62-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04781543
CCMO	NL78637.028.21