

Anifrolumab behandeling gedurende 24 weken in patiënten met het primaire syndroom van Sjögren - Beoordeling van effectiviteit en veiligheid in een gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde fase 2a proof-of-concept studie (ANISE-II)

Gepubliceerd: 19-04-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516770-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van het onderzoek is om de klinische effectiviteit, biologische effecten en veiligheid van anifrolumab behandeling te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51816

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ANISE-II

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Primair syndroom van Sjögren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, AstraZeneca BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anifrolumab, Gerandomiseerde gecontroleerde studie, Primair syndroom van Sjögren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De geselecteerde primaire uitkomstmaat is de Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS) respons op week 24. De CRESS is een nieuw ontwikkeld samengesteld eindpunt die bestaat uit vijf klinisch relevante items voor pSS: een systemische ziekteactiviteit, patiënt gerapporteerde symptomen, traanklier, speekselklier en serologisch item. Een CRESS responder is iemand die respons behaalt op tenminste drie van deze vijf items.

Secundaire uitkomstmaten

1. Veiligheid (bijwerkingen/adverse events en verdraagbaarheid) van anifrolumab door het monitoren van serious adverse events (SAE) en AE, staken van behandeling, en lab abnormaliteiten op week 0, 4, 8, 12, 16, 20 en 24.
2. Totale CRESS respons op week 12
3. Individuele CRESS items (als continue variabelen): Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ClinESSDAI) (week 0, 8, 12, 20, 24), EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) (week 0, 8, 12, 20, 24), Schirmer test (week 0, 12, 24), Ocular Staining Score (OSS) (week 0, 12, 24),

ongestimuleerde totale speekselsecretie (UWS) (week 0, 12, 24), echografie van de speekselklieren (SGUS, Hocevar score) (week 0, 12, 24), reumafactor (RF) en totaal IgG in het bloed (week 0, 8, 12, 20, 24).

4. ESSDAI (continue) (week 0, 8, 12, 20, 24)

5. ClinESSDAI en ESSDAI minimal clinically important improvement (MCII, gedefinieerd als een afname van ≥ 3 punten) en lage ziekte activiteit (low disease activity, LDA, gedefinieerd als een score < 5).

6. Global disease activity (GDA) door de arts (week 0, 8, 12, 20, 24).

7. NRS scores van orale, oculaire en vaginale droogte (week 0, 8, 12, 20, 24)

8. GDA door de patiënt (week 0, 8, 12, 20, 24).

9. Short-form-36 (SF-36) gezondheidsvragenlijst (week 0, 12, 24).

10. EuroQoL-5 dimensions (EQ-5D) maat voor gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven (week 0, 8, 12, 20, 24)

11. Multidimensional Fatigue Index (MFI) vragenlijst (week 0, 12, 24)

12. Female Sexual Function Index (FSFI) vragenlijst (vrouwen, week 0, 12, 24)

13. Stimulated whole saliva secretion (SWS) (week 0, 12, 24)

14. SGUS OMERACT score (week 0, 12, 24)

15. Parotisklierbiopt op baseline vs. week 24: focusscore, fractie van CD45+ infiltraat

16. Serum levels van anti-SSA/-SSB, complement (C3/C4), lymfocyten aantallen, aanwezigheid van cryoglobulinemie (week 0, 8, 12, 20, 24)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit en veiligheid van anifrolumab op essentiële klinische en biologische parameters in patiënten met het primaire syndroom van Sjögren (pSS) te onderzoeken. Ondanks dat de pathogenese van pSS nog niet compleet bekend is, weten we wel dat één van de belangrijke pathways in het afweersysteem van Sjögren patiënten type-1 interferon (IFN) signalering is. Omdat anifrolumab een humaan, IgG1 monoklonaal antilichaam is tegen de type-1 IFN receptor subunit 1, is de hypothese dat het remmen van de type-1 IFN signalering zal leiden tot een reductie in glandulaire en systemische inflammatie, en daarmee de ziekteactiviteit in Sjögren patiënten zal reduceren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516770-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van het onderzoek is om de klinische effectiviteit, biologische effecten en veiligheid van anifrolumab behandeling te onderzoeken in patiënten met het primaire syndroom van Sjögren.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde fase 2a proof-of-concept studie. 30 patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 2:1 ratio voor anifrolumab of placebo behandeling. De behandeling duurt in totaal 24 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Anifrolumab vs. placebo behandeling. Anifrolumab 300 mg wordt per intraveneuze infusies toegediend, 1x per 4 weken, voor een totale behandelduur van 24 weken. In totaal krijgen deelnemers 6 infusen toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Primair SS heeft een grote impact op patiënten hun dagelijkse leven. Behalve de symptomen en extraglandulaire manifestaties gerelateerd aan pSS, kunnen patiënten ook beperkt zijn in hun activiteiten en participatie in de maatschappij, wat resulteert in een verminderde kwaliteit van leven en verminderde socio-economische status. Er is een grote behoefte aan het ontwikkelen van effectieve behandelingen om pSS gerelateerde klachten te verbeteren en te interveniëren in de progressie van pSS. Top op heden is er geen bewezen effectief, afweerremmend medicijn beschikbaar. Dat betekent dat er een grote, onbeantwoorde, behoefte is aan effectieve medicijnen. Zowel patiënten als artsen willen daarom graag deelnemen aan

onderzoek om effectieve behandeling te vinden.

We realiseren ons dat het studieprotocol intensief is met frequente visites naar de polikliniek en verschillende onderzoeken bevat, waaronder een speekselklierbiopsie, en dat er zekere risico's aan verbonden zijn (SAEs en AEs). De meest voorkomende bijwerkingen van anifrolumab op basis van de eerder studies die verricht zijn in patiënten met SLE, zijn bovenste luchtweginfecties, nasofaryngitis, infusie gerelateerde reacties, bronchitis en herpes zoster. Echter, er was geen significant verschil gevonden in de bijwerkingen vergeleken met placebo. Gebaseerd op onze klinische ervaring en de literatuur die bekend is over anifrolumab in SLE, en wat we weten over de onderliggende pathogenese van pSS, verwachten we dat de voordelen van deelname aan dit onderzoek, groter zijn dan de mogelijke nadelen aan de behandeling. Gebaseerd op de rationale van het onderzoek en de ervaring met anifrolumab in SLE, verwachten we een positief effect van anifrolumab op pSS. Daarnaast kunnen patiënten ook een voordeel halen uit de intensieve monitoring tijdens deze trial (zoals informatie over de ziekte, ondersteuning, vroege behandeling van symptomen en extraglandulaire manifestaties, vroege detectie van een mogelijk MALT lymfoom).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Informed consent (toestemming).
- Vrouwelijk of mannelijke geslacht met leeftijd van ≥ 18 jaar.
- Ziekte duur van ≤ 10 jaar.
- Voldoet aan de 2016 ACR/EULAR classificatie criteria voor het primaire syndroom van Sjögren.
- ESSDAI ≥ 5 en/of ESSPRI ≥ 5 . ESSDAI ≥ 5 betekent een matig tot hoge systemische ziekteactiviteit en ESSPRI ≥ 5 betekent dat de patiënt-gerapporteerde symptomen beschouwd worden als onacceptabel. Tenminste 50% van de patiënten moeten voldoen aan het ESSDAI ≥ 5 criterium. Inclusie van patiënten met een lage ESSDAI (< 5) moet gestaakt worden wanneer 50% een lage ESSDAI heeft.
- Toestemming om een herhaald biopt te ondergaan. Het baseline biopt moet ≤ 1 jaar voor inclusie verricht zijn en het follow-up biopt 24 weken na de start van de behandeling.
- Gebruik van een betrouwbare methode van anticonceptie voor deelnemers die zwanger kunnen worden.
- Volledig gevaccineerd tegen SARS-CoV-2, gebaseerd op de huidige richtlijnen voor COVID-19 vaccinatie voor immuungecompromiteerde patiënten.
- Gewicht van ≥ 40 kg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van een andere bindweefselaandoening.
- Positieve zwangerschapstest op screening of geeft borstvoeding.
- Voorgeschiedenis van alcohol of drugs misbruik.
- Voorgeschiedenis van maligniteit of een huidige verdenking op een maligniteit, behalve een lokaal MALT lymfoom, plaveisel- of basaal cel carcinoom van de huid behandeld met gedocumenteerd succes of curatieve

behandeling ≤ 3 maanden voorafgaand aan week 0 of een cervicale maligniteit in situ behandeld met succes met curatieve behandeling ≤ 1 jaar voorafgaand aan week 0.

- Patiënten met bewijs (zoals beoordeeld door de onderzoeker) van actieve of latente bacteriële of virale infecties op het moment van mogelijke inclusie, waaronder patiënten met bewijs van HIV wat getest zal worden tijdens screening.
- Voorgeschiedenis van chronische of terugkerende ernstige infecties.
- Patiënten die een levend of levend verzwakt vaccin binnen 8 weken voor het ondertekenen van de informed consent hebben ontvangen.
- Bloedtransfusies of ontvangen van bloedproducten binnen 4 weken voorafgaand aan het ondertekenen van de informed consent.
- Onderliggende cardiale, pulmonale, metabole, renale, lever, gastro-intestinale, hematologische of neurologische aandoeningen, chronisch of latente infectieuze ziektes of immuundeficiënties die een onacceptabel risico zijn voor een patiënt om deel te nemen aan deze studie.
- Voorafgaande behandeling met biologische DMARDs, waaronder abatacept, anti-TNF of andere monoklonale antilichamen binnen 6 maanden, en rituximab binnen 12 maanden voor baseline.
- Gebruik van een hoge dosering prednison, tenminste 2 weken voor inclusie. Een stabiele lage dosering (≤ 10 mg) is toegestaan.
- Gebruik van hydroxychloroquine, methotrexaat, cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, MMF en leflunomide minder dan 3 maanden geleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-10-2022

Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Saphnelo
Generieke naam: Anifrolumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2024
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	CTIS2024-516770-29-00
EudraCT	EUCTR2022-000609-28-NL
CCMO	NL80976.042.22