

Een gerandomiseerd dubbelblind placebo gecontroleerd multicenter onderzoek van 48 weken met 6 armen naar de veiligheid en werkzaamheid van meerdere onderhuids toegediende doseringen CFZ533 aan twee duidelijk verschillende patiëntengroepen met het syndroom van Sjögren (TWINSS)

Gepubliceerd: 13-06-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

- Bepaal de dosis-respons van iscalimab bij een populatie van patiënten met matig tot ernstig syndroom van Sjögren (SjS), gedefinieerd door ESSDAI ≥ 5 en ESSPRI ≥ 5 (Cohort 1)- Evalueren van de voorlopige werkzaamheid en veiligheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52778

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCFZ533B2201 (TWINSS)

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Sjogren syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CFZ, Fase 2, Placebo, Sjogren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstellingen van de studie worden voor elk cohort afzonderlijk gedefinieerd.

Cohort 1:

Om een **dosis-respons van CFZ533 (iscalimab) aan te tonen op basis van verandering in ESSDAI ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24.

Cohort 2:

Een schatting maken van het effect van CFZ533 (iscalimab) 600 mg s.c. op de verandering in ESSPRI ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24

Secundaire uitkomstmaten

Cohort 1

* Om een **dosisrespons van iscalimab aan te tonen op basis van verandering in ESSPRI vanaf baseline op week 24;

* De effecten van iscalimab onderzoeken op basis van verandering in FACIT-F ten opzichte van de baseline in week 24;

* verandering in de globale beoordeling van artsen (PhGA) vanaf baseline bij week 24.

Beoordelen van:

- het effect van iscalimab op de serumvrije lichtketens (FLC) -niveaus na verloop van tijd;
- de veranderingen in IgG- en IgM-niveaus na verloop van tijd na iscalimab behandeling;
- het effect van iscalimab op plasma CXCL-13 in de tijd.

Cohort 2

- * De effecten van iscalimab schatten op basis van veranderingen in FACIT-F vanaf baseline in week 24;
- * Algemene beoordelingen door artsen vanaf baseline in week 24;
- * ESSDAI vanaf baseline in week 24.

Om de werkzaamheid van iscalimab te evalueren bij het verbeteren van droge oog symptomen gemeten door IDEEL in week 24

Beoordelen van:

- het effect van iscalimab op de serumvrije lichtketens (FLC) -niveaus na verloop van tijd;
- de veranderingen in IgG- en IgM-niveaus na verloop van tijd na iscalimab behandeling;
- het effect van iscalimab op plasma CXCL-13 in de tijd.

Cohort 1 & 2

Beoordelen van:

- veiligheid en verdraagbaarheid van iscalimab;
- immunogeniteit van iscalimab;
- de farmacokinetiek en dosis-blootstellingsverhouding van iscalimab.

Metten van oplosbare CD40 in plasma.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Sjögren (SjS) is een chronische autoimmuunziekte met onbekende etiologie. De aandoening wordt gekarakteriseerd door ontstoken vochtscheidende klieren en uitdroging van de slijmvliezen in de mond, de ogen en op alle andere plaatsen in het lichaam. Daardoor hebben patiënten o.a. problemen met kijken, praten, ademen en slikken. Vermoeidheid behoort ook tot de hoofdklachten van de ziekte, die ernstig invaliderend is.

De behandeling richt zich op het bestrijden van symptomen. DMARDs (ziekteverloop beïnvloedende geneesmiddelen tegen reuma) en steroiden worden nu gebruikt in een geselecteerde patiëntengroep, maar ze zijn niet bewezen effectief. Er is geen farmacologische interventie effectief tegen de ernstige vermoeidheid en er is geen goedgekeurde behandeling voor actieve systemische ziekte.

De therapeutische hypothese is met succes getest in een eerste proof-of-concept (PoC) -studie van iscalimab bij patiënten met het primaire Sjögren-syndroom. In deze gerandomiseerde gecontroleerde studie werd het primaire eindpunt bereikt: verbetering van de EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI), dit samen met verbeteringen in door patiënten gemelde uitkomsten waaronder vermoeidheid. Het geheel risico / batenprofiel was gunstig, reden voor verdere ontwikkeling in deze indicatie.

Doel van het onderzoek

- Bepaal de dosis-respons van iscalimab bij een populatie van patiënten met matig tot ernstig syndroom van Sjögren (SjS), gedefinieerd door ESSDAI ≥ 5 en ESSPRI ≥ 5 (Cohort 1)
- Evalueren van de voorlopige werkzaamheid en veiligheid van iscalimab toegediend in een populatie van patiënten met lage ESSDAI (< 5) maar met een hoge symptoombelasting (Cohort 2) gedefinieerd door: ESSPRI-vermoeidheid ≥ 5 of ESSPRI-droogheid ≥ 5 en gematigde oogaandoeningen zoals gemeten door de IDEEL

vragenlijst (impact van droog oog op dagelijks leven) vragenlijst.

Onderzoeksopzet

Studie CFZ533B2201 (TWINSS) is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerd, multicenter onderzoek om de veiligheid, werkzaamheid, PK en PD te evalueren van meerdere doses CFZ533 in 2 verschillende populaties van patiënten met 1)matige tot ernstige SJS (betrokkenheid van de organen en symptomen) en 2) lage betrokkenheid van de organen maar hoge symptoom last.

Onderzoeksproduct en/of interventie

CFZ533 of placebo

Inschatting van belasting en risico

Minimaal 31 visites, duur van de visites variërend van 1 tot 4 uur per visite, totale studieduur minimaal 66 weken.

Lichamelijk onderzoek: Cohort 1:15 keer Cohort 2: 16 keer

ECG: Cohort 1:1 keer, Cohort 2: 1 keer

Schirmer test: Cohort 1: 6 keer, Cohort 2: 6 keer

Speeksel stroomsnelheid (niet gestimuleerd) cohort 1: 5 keer and cohort 2: 5

keer Speeksel stroomsnelheid (gestimuleerd) Cohort 1: 9 keer Cohort 2: 9 keer

Speekselklier biopt (optioneel): Cohort 1 and Cohort 2: 2 keer

Vragenlijst: Cohort 1:25 keer Cohort 2: 25 keer

Patient dagboekje: cohort 1: 27 keer, cohort 2: 27 keer

Draagbaar device om de arm voor het meten van lichamelijke activiteit

(optioneel): cohort 1 en 2: 8 keer

Cognitieve metingen: cohort 1: 4 keer cohort2: 4 keer

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

Getekend Informed Consent;

- Mannen of vrouwen ≥ 18 jaar;
- Classificatie Sjogren's Syndroom volgens ACR/EULAR 2016 criteria (Shiboski et al. 2017);
- Seropositief voor anti anti-Ro/SSA antilichamen;
- Gestimuleerde speeksel stroomsnelheid ≥ 0.1 ml/min;

Inclusie criteria specifiek voor cohort 1:

- ESSDAI score ≥ 5 binnen de 8 gedefinieerde orgaan domeinen;
- ESSPRI score ≥ 5 ;

Inclusie criteria specifiek voor cohort 2:

- ESSDAI waarde < 5 binnen de 8 domeinen gescoord voor inclusie criteria #7 cohort 1;
- ESSPRI moeheids subscore ≥ 5 of ESSPRI droogheid subscore ≥ 5 .

Er kunnen andere protocolgedefinieerde insluitingscriteria van toepassing zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Sjogren syndroom overlappende syndromen waarbij een andere autoimmuun reumatische ziekte de hoofdziekte vormt;
- Gebruik van andere onderzoeksmedicatie;
- Gebruik van B cel uitputtende therapie 6 maanden voor afgaand aan randomisatie; abatacept of elke ander immunosuppressiva tenzij specifiek toegestaan in protocol;
- Gebruik van steroïde dosis > 10 mg /dag;
- Ongecontroleerd oculair rosacea (beïnvloeden het oog adnexa), posterior blepharitis of Meibomian klierziekte (criteria alleen van toepassing voor patiënten die meedoen met cohort 2);
- Active virale, bacteriële of andere infecties die systemische behandeling nodig hebben;
- Levende/ verzwakte vaccin 2 maanden voor randomisatie, tijdens behandeling en tenminste 14 weken daarna;
- Chronische infectie met hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV);
- Bewijs van actieve CMV-infectie in de vorm van een positieve serologie voor CMV IgM (in afwezigheid of aanwezigheid van positief CMV IgG) en / of kwantificeerbaar CMV-DNA door PCR bij screening.
- Bewijs van actieve tuberculose (TB) infectie.

Er kunnen andere protocolgedefinieerde uitsluitingscriteria van toepassing zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 01-07-2020
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.v.t.
Generieke naam: Iscalimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2018-004476-35-NL

NCT03905525

NL69847.078.19