

vroeg autologe hematopoietische stamcel transplantatie versus immunosuppressieve medicatie in vroeg diffuse cutane systemische sclerose: een internationale multicenter, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 18-08-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505877-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bepalen van de optimale behandelstrategie in vroeg dcSSc: het effect van HSCT als eerstelijns therapie vergeleken met het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52909

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

UPSIDE studie

Aandoening

- Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)

Synoniemen aandoening

diffuse cutane systemische sclerose, sclerodermie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW, Boehringer Ingelheim, van Leerzemsfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diffuse cutane systemische sclerose, stamcel transplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is "event-free survival" na randomisatie/ start behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: Overall Survival (OS), progressie-vrije overleving, aantal patiënten dat rescue therapy nodig heeft in verband met falen van behandeling. Behandeling gerelateerd mortaliteit, behandeling toxiciteit en veranderingen in mRSS, FVC, TLC en DLCO, nagelriem microscopie, immunologische markers in huid en bloed, cardiale MR en 18FDG-PET. De CRISS op 12 maanden. Veiligheid en verdraagzaamheid uitkomsten volgens de CTC-criteria (CTCAE v5.0). Patient reported outcomes op 12 en 24 maanden: kwaliteit van leven (EQ-5D), SHAQ, Gastrointestinale klachten (GIT 2.0), sexueel functioneren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HSCT is geïmplementeerd in (inter-)nationale behandeling richtlijnen voor diffuse cutaneous systemische sclerose (dcSSc) en wordt aangeboden in klinische zorg en vergoed door zorgverzekeraars in verschillende Europese landen. Echter, data en specifieke richtlijnen voor de beste timing van HSCT in het beloop van dcSSc missen. Het is met name onduidelijk of HSCT gepositioneerd zou moeten

worden als eerstelijns behandeling of ingezet bij refractaire ziekte, bij patiënten die niet reageren op conventionele immunosuppressieve behandeling. Gezien de risico's en kosten die geassocieerd zijn met HSCT, zou het de voorkeur kunnen hebben om eerst te evalueren of patiënten responderen op immunosuppressieve behandeling voordat overgegaan wordt op HSCT. Het inzetten van HSCT bij refractaire ziekte, zou een potentiële risicovolle behandeling kunnen uitstellen en zou een gunstige aanpak kunnen zijn vanuit een gezondheid-economisch perspectief, want HSCT is een zeer gespecialiseerde intensieve, en dure medische procedure. Aan de andere kant, in de periode die nodig is om het effect van immunosuppressieve therapie te evalueren, kan de pulmonaire en cardiale betrokkenheid zich verder ontwikkelen. Dit zal de prognose voor de patiënt negatief beïnvloeden en mogelijk leiden tot een contra-indicatie voor HSCT. Onze hypothese is dat vroegtijdig inzetten van HSCT resulteert in minder toxiciteit en medische kosten op lange termijn.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505877-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bepalen van de optimale behandelstrategie in vroege dcSSc: het effect van HSCT als eerstelijns therapie vergeleken met het effect van immunosuppressieve medicatie in vroege dcSSc, met betrekking tot overleving en preventie van orgaan-falen (*event-free survival* is primair eindpunt), veiligheid en de impact op huidverdikking, viscerale betrokkenheid, functionele status, en kwaliteit van leven.

Secondaire doelen zijn de evaluatie (in beide behandelarmen) of ziekte-activiteit correleert met immunologische parameters, inclusief immunopathologie van de huid, immuun reconstitutie, en auto-antilichamen. We zullen ook de kosten-effectiviteit bepalen van HSCT als eerstelijns behandeling versus immunosuppressieve medicatie en trachten factoren te identificeren die geassocieerd zijn met respons op behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een internationale multicenter prospectieve, gerandomiseerde, open label trial, die twee behandelstrategieën uit de klinische praktijk vergelijkt: eerstelijns autologe HSCT versus immunosuppressieve therapie met i.v. CYC pulse therapie en MMF gevolgd door HSCT in een latere fase, indien nodig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een groep (A) wordt behandeld met eerstelijns autologe HSCT en de andere groep (B) wordt behandeld met 12 maandelijks i.v. pulses CYC (750 mg/m²), gevolgd door minstens 12 maanden orale MMF (max 3 grams daily) een jaar na start van de behandeling. Vanaf 6

maanden daarna is HSCT toegestaan in groep B in het geval van ernstige progressie, en immunosuppressieve behandeling kan gestart worden in het geval van ziekte progressie of relaps in group A.

Inschatting van belasting en risico

Het aantal bezoeken, lichamelijk onderzoek, of andere testen zijn gelijk aan de standaard klinische zorg in dcSSc.

Vragenlijsten of dagboeken nemen ongeveer 20 minuten elke 6 maanden in beslag.

Beide behandelstrategieën worden in standaard klinische zorg toegepast. De balans tussen risico en effectiviteit is onderdeel van de onderzoeksvraag.

Gezien de risico's en kosten die geassocieerd zijn met HSCT, zou het de voorkeur kunnen hebben om eerst te evalueren of patiënten responderen op immunosuppressieve behandeling voordat overgegaan wordt op HSCT.

Het inzetten van HSCT bij refractaire ziekte, zou een potentiële risicovolle behandeling kunnen uitstellen en zou een gunstige aanpak kunnen zijn vanuit een gezondheid-economisch perspectief, want HSCT is een zeer gespecialiseerde intensieve, en dure medische procedure. Aan de andere kant, in de periode die nodig is om het effect van immunosuppressieve therapie te evalueren, kan de pulmonaire en cardiale betrokkenheid zich verder ontwikkelen. Dit zal de prognose voor de patiënt negatief beïnvloeden en mogelijk leiden tot een contra-indicatie voor HSCT. Onze hypothese is dat vroegtijdig inzetten van HSCT resulteert in minder toxiciteit en medische kosten op lange termijn.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd tussen 18 en 65 jaar.
2. voldoet aan 2013 ACR-EULAR classificatie criteria
3. Ziekte duur ≤ 2 jaar (vanaf eerste non-Raynaud's symptomen) en
 - mRSS ≥ 15 (diffuus huid patroon) en/of
 - Klinisch significant orgaan betrokkenheid, gedefinieerd door:
 - a) respiratoire betrokkenheid
 - b) renale betrokkenheid
 - c) cardiale betrokkenheid

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. zwangerschap of geen adequate contraceptie willen gebruiken tijdens de studie
2. gelijktijdige ernstige ziekte =
 - a) respiratoir:
 - pulmonaire hypertensie: een blijvende gemiddelde pulmonaire arteriele druk (mPAP) > 25 mmHg (by right heart catheterisation)
 - DLCO $< 40\%$ voorspeld of
 - respiratoir falen als gedefinieerd door het primaire eindpunt (zie 7.1)
 - b) renaal: creatinine klaring < 40 ml/min (gemeten of geschat)
 - c) cardiaal: klinisch bewezen refractair congestief hart falen; LVEF $< 45\%$ bij cardiale echo of cardiale MR; chronische atria fibrillatie die orale anticoagulatie noodzakelijk maakt; ongecontroleerde ventriculaire hartritmestoornissen; pericardiale effusie met hemodynamische consequenties
 - d) lever falen, gedefinieerd door een constante 3-voudige verhoging in serum transaminase of bilirubine, of een Child-Pugh score C

- e) psychiatrische stoornis inclusief actief drugs of alcohol misbruik,
- f) neoplasmes of myelodysplasia, die leiden tot exclusie van cyclophosphamide, MMF of autologe stamcel transplantatie in klinische praktijk.
- g) beenmerg insufficiëntie, gedefinieerd als leukocytopenie $< 4.0 \times 10^9/L$, thrombocytopenie $< 50 \times 10^9/L$, anaemie $< 8 \text{ gr/dL}$, $CD4^+$ T lymphopenie $< 200 \times 10^6/L$
- h) ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk $> 150 \text{ mmHg}$ ondanks medicatie). Bloeddruk moet onder controle zijn voorafgaand aan inclusie.
- i) ongecontroleerde acute of chronische infectie, inclusief HIV, HTLV-1,2 positiviteit, die leidt tot exclusie van cyclophosphamide, MMF of autologe stamcel transplantatie in klinische praktijk. Infectie moet behandeld/ onder controle zijn voorafgaand aan inclusie
- j) ZUBROD-ECOG-WHO Performance Status Scale > 2
- k) bekende hypersensitiviteit voor een van de medicatie-bestanddelen.
- 3. voorgaande behandeling met immunosuppressiva > 6 maanden MMF, methotrexate, azathioprine, rituximab, tocilizumab, glucocorticosteroiden.
- 4. voorgaande behandelingen met TLI, TBI of alkylating agents inclusief cyclophosphamide.
- 5. Significante blootstelling aan bleomycine, tainted rapeseed oil, vinyl chloride, trichlorethylene of silica;
- 6. eosinophile myalgia syndroom; eosinophile fasciitis.
- 7. Beperkte compliance van de patient, vastgesteld door verwijzende arts.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-10-2020

Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cyclophosphamide-Endoxan
Generieke naam: Cyclophosphamide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mycophenolate mofetil
Generieke naam: Mycophenolate mofetil
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-10-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26075

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-505877-34-00
EudraCT	EUCTR2019-004718-32-NL
CCMO	NL72607.041.20