

Een studie ter beoordeling van de doeltreffendheid, veiligheid en farmacokinetiek van IgPro20 (subcutane immunoglobuline, Hizentra®) bij volwassenen met dermatomyositis (DM) - De RECLAIM studie

Gepubliceerd: 27-08-2019 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

De primaire doelstelling van deze studie is de doeltreffendheid van IgPro20 0,5 g/kg wekelijkse subcutane (SC) dosissen te evalueren in vergelijking met placebo bij volwassen proefpersonen met DM, zoals gemeten door responderstatus op basis van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55228

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IgPro20_3007 (2102/0079); Immunoglobuline onderzoek met dermatomyositis

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen NEG
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

dermatomyositis, spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring LLC

Overige ondersteuning: By the study sponsor CSL Behring

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dermatomyositis, immunoglobuline

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de responderstatus op basis van de Total Improvement Score (TIS) -beoordelingen in week 17, 21 en 25.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten van de studie zijn:

- * TIS in week 25
- * Verandering ten opzichte van de baseline in Manual Muscle Testing (MMT-8) in week 25
- * Verandering ten opzichte van de baseline in Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) totale activiteitsscore in week 25
- * Verlaging van orale dosis corticosteroïden in week 25

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM) vormen een heterogene groep van verworven spieraandoeningen die gekenmerkt worden door spierzwakte, verhoogde waarden van creatinekinase (CK), myopathische electromyografische bevindingen, kenmerkende histopathologische bevindingen, en in sommige gevallen een associatie met auto-antilichamen. IIM kunnen het beste worden onderverdeeld in

4 subtypes: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), necrotiserende myopathie en 'inclusion body'-myositis. De identificatie van het juiste subtype en het onderscheid tussen deze aandoeningen en andere aandoeningen met soortgelijke kenmerken zijn van groot belang voor de behandeling, omdat ieder subtype een eigen prognose en reactie op behandelingen kent.

De incidentie en prevalentie van DM verschilt sterk van onderzoek tot onderzoek. In een nationaal patiëntenregister en kwaliteitsregister reumatologie was de gemiddelde incidentie 11 per 1.000.000 (13 voor vrouwen en 9,7 voor mannen), en de prevalentie was 14 per 100.000 (17 voor vrouwen en 11 voor mannen). Zowel de incidentie als prevalentie namen toe met leeftijd, met een piek in de leeftijdscategorie 70-79 jaar.

Een diagnose van DM wordt gesteld op basis van de evaluatie van een combinatie van klinische en pathologische kenmerken. Dermatomyositis is door de kenmerkende huiduitslag en de in vergelijking met andere IIM-subtypes relatief sterke reactie op corticosteroïden en andere immunomodulatoren goed te onderscheiden en kent een significante morbiditeit en mortaliteit. Onbehandeld kan spierzwakte leiden tot moeite met lopen (rolstoel- of bedgebonden). Onder de patiënten met DM is een subgroep geïdentificeerd van patiënten met amyopathische / hypomyopathische DM. Deze patiënten hebben wel de kenmerkende huiduitslag, maar geen duidelijke spierzwakte of een verhoogde hoeveelheid spierenzymen. Dit DM-subtype omvat circa 20% van alle DM-gevallen. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op borst-, long- en eierstokkanker en kunnen ook systemische problemen hebben, zoals interstitiële longaandoeningen en hartaandoeningen.

Primair wordt er behandeld met corticosteroïden, intraveneuze immunoglobuline G (IVIG), plasmaferese en andere immunomodulatoren (zoals methotrexaat, azathioprine en cyclosporine A). In de klinische praktijk wordt doorgaans de voorkeur gegeven aan corticosteroïden bij behandeling van DM; langetermijnbehandeling met corticosteroïden heeft echter significante bijwerkingen en wordt niet goed verdragen door patiënten. In een onderzoek werd de overlevingskans na 10 jaar van 160 patiënten met DM / PM die waren behandeld met immunomodulatoren zoals corticosteroïden, methotrexaat en azathioprine geschat op 62%, waaruit de blijvende behoefte aan behandelmogelijkheden voor deze aandoening blijkt.

De trigger voor DM of andere IIM-subtypes of opvlammen van de aandoening is niet duidelijk begrepen. Bekend is wel dat omgevingsfactoren in genetisch gevoelige personen myositis kan triggeren, waarbij meerdere cellulaire en humorale mechanismen betrokken zijn. Bij DM worden ontstekingscellen (overwegend CD4+cellen) en perifasciculaire atrofie waargenomen, naast immuunaanvallen op haarvaten die tot verlies van haarvaten en daarop volgend ischemie leiden. Recent is beschreven dat B-lymfocyten, macrofagen en dendritische cellen en CD4+ CD25+ T-regelcellen bij DM een andere rol en ander gewicht hebben dan bij PM (waarbij ontstekingscellen [overwegend CD8+ cellen] worden gevonden in het perimysium en in perivasculaire gebieden).

Vanwege de hierboven genoemde heterogeniteit van IIM en de kans op verschillende klinische resultaten bij subtypes zullen aan dit onderzoek met als doel de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van IgPro20 alleen

proefpersonen met DM deelnemen, inclusief (klinische) amyopathische DM en volwassenen die al als jongere (< 18 jaar) de diagnose DM kregen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is de doeltreffendheid van IgPro20 0,5 g/kg wekelijkse subcutane (SC) dosissen te evalueren in vergelijking met placebo bij volwassen proefpersonen met DM, zoals gemeten door responderstatus op basis van de Total Improvement Score (TIS) -beoordelingen in week 17, 21 en 25.

De secundaire doelstellingen van de studie zijn:

- * Evalueren van de doeltreffendheid, met bijkomende klinische uitkomstmaten, van IgPro20 vergeleken met placebo
- * Evalueren van de veiligheid van IgPro20 vergeleken met de placebo
- * Evalueren van de veiligheid en doeltreffendheid van IgPro20 bij Week 53
- * Evalueren van de veiligheid van IgPro20 na week 53 tot het einde van de studie deelname.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van de behandeling met IgPro20 (subcutane immonoglobuline [SCIG]) bij volwassen proefpersonen met dermatomyositis (DM) met of zonder spierzwakte.

Na screening worden proefpersonen 1:1 gerandomiseerd naar 1 van de 2 behandelingssequenties:

sequentie A: 0,5 g/kg IgPro20 gedurende 24 weken (studieperiode 1), gevolgd door 0,5 g/kg IgPro20 gedurende 28 weken (studieperiode 2)

OF

sequentie B: placebo gedurende 24 weken (studieperiode 1), gevolgd door 0,5 g/kg IgPro20 gedurende 28 weken (studieperiode 2).

Proefpersonen die goede behandelresultaten laten zien aan het eind van periode 2 (Total Improvement Score [TIS] $\geq$ 20 punten bij week 49) komen in aanmerking om door te gaan met de lange termijn behandeling met IgPro20 voor gedurende maximaal 3 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden 1:1 gerandomiseerd naar 1 van de 2 behandelingssequenties:

sequentie A: 0,5 g/kg IgPro20 gedurende 24 weken (studieperiode 1), gevolgd door 0,5 g/kg IgPro20 gedurende 28 weken (studieperiode 2) OF sequentie B: placebo gedurende 24 weken (studieperiode 1), gevolgd door 0,5 g/kg IgPro20 gedurende 28 weken (studieperiode 2).

Proefpersonen die goede behandelresultaten laten zien aan het eind van periode 2 (Total

Improvement Score [TIS] ≥ 20 punten bij week 49) komen in aanmerking om door te gaan met de lange termijn behandeling met IgPro20 voor gedurende maximaal 3 jaar. Alle IgPro20 zal worden toegediend via subcutane infusen als wekelijkse dosissen. De totale dosis/volume IgPro20 zal worden berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Inschatting van belasting en risico

Zie paragraaf 6 'Mogelijke bijwerkingen en ongemakken' in de proefpersonen informatie voor een overzicht van de risico's en bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406
US

Wetenschappelijk

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406
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)

- In staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven door een formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen en bereid en in staat zijn om zich aan alle protocolvereisten te houden
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Diagnose van ten minste waarschijnlijke idiopathische inflammatoire myopathiën volgens de European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR)-classificatiecriteria: minimale totale score van 5,5 zonder en 6,7 met spierbiopsie (historische spierbiopsie is aanvaardbaar), wat bevestiging van DM-uitslag/huid-manifestatie (nu of vroeger [historische huidbiopsie is vereist voor amyopathische DM-proefpersonen]) omvat
- Ziekteactiviteit gedefinieerd door:
 - Aanwezigheid van DM-uitslag/huid-manifestatie (bijv. Gottronse papels/tekenen, heliotrope uitslag, periorbitaal oedeem, V-teken, sjaaltekens) bij screeningbezoek OF
 - Eén objectieve maatstaf voor ziekteactiviteit binnen 3 maanden voorafgaand aan de baseline
 - o Beeldvorming met magnetische resonantie waaruit actieve ontsteking (oedeem) van een proximale skeletspier blijkt - OF -
 - o Elektromyogram waaruit acute veranderingen blijken zoals spontane activiteit die niet wordt verklaard door andere ziektes - OF -
 - o Spierbiopsie met perivasculaire of perimysiale ontsteking - OF -
 - o CK $> 4 \times$ bovengrens van normaal (BGN)
- Ziekte-ernst gedefinieerd door een minimumwaarde van 2 cm op een Physician Global Disease Activity Visual Analog Scale van 10 cm en:
 - o MMT-8 ≤ 142 OF
 - o CDASI totale activiteitsscore ≥ 14
- Bij proefpersoon sloeg andere behandeling van DM niet aan of hij krijgt behandeling van DM zoals immunosuppressiva en/of neemt een stabiele dosis antimalariamiddelen > 3 maanden voorafgaand aan de baseline; en/of orale corticosteroïden (< 20 mg/dag prednisolon-equivalent en/of topisch) ≥ 1 maand voorafgaand aan de baseline

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Met kanker geassocieerde myositis, gedefinieerd als de diagnose van myositis binnen 2 jaar na de diagnose van kanker
 - Bewijs van kwaadaardige ziekte vastgesteld in de voorgaande 5 jaren.
- Opmerking: proefpersonen met een geschiedenis van carcinoom in situ van de cervix die werd weggesneden en genezen ≥ 5 jaar sinds het wegsnijden) of proefpersonen met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van behandelde basaal-

of plaveiselcelkanker mogen deelnemen aan de studie..

- Physician Global Damage Assessment ≥ 3 op een 5-puntenschaal van Likert, waar een score van 3 staat voor ernstige schade
- Klinisch relevante verbetering tussen screeningbezoek en baseline, gedefinieerd door ≥ 2 cm verbetering op een Physician Global Disease Activity Assessment Visual Analog Scale van 10 cm
- Bekende of vermoede overgevoeligheid of andere ernstige reacties op IgPro20 of op een van de hulpstoffen daarvan of andere immunoglobulines (Igs) of ernstige reacties op bloedproducten
- Andere significante medische aandoeningen die het risico voor de proefpersoon verhogen, bijv.:
 - o Voorgeschiedenis van allogene beenmerg-/stamceltransplantatie / solide orgaantransplantatie
 - o Hartinsufficiëntie (New York Heart Association Class III of IV) of onstabiele ischemische hartziekte
 - o Chronische nierziekte stadium IV of V
 - o Recente operatie onder algemene verdoving binnen de laatste 4 weken voorafgaand aan screening
 - o Gekende hyperprolinemie type I of type II
 - o Gedocumenteerde trombofiele abnormaliteiten waaronder hyperviscositeit van het bloed, eiwit C- of eiwit S-tekort, antitrombine-III-tekort, plasminogeentekort, antifosfolipideantilichamen, Factor V Leiden-mutatie, dysfibrinogenemie of protrombine G20210A-mutatie
 - o Voorgeschiedenis van gedocumenteerde trombotische episode, bijv. longembolie, diep-veneuze trombose, myocardinfarct of trombo-embolie op om het even welk ogenblik
 - o Meer dan 3 van de volgende gespecificeerde risicofactoren voor trombo-emboliën (gedocumenteerde en huidige aandoeningen) momenteel voorkomen: atriumfibrilleren, coronaire ziekte, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypertensie, obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), recent significant trauma en immobiliteit (gebonden aan rolstoel of bedlegerig)
 - o Ongecontroleerde, ernstige of snel progressieve interstitiële longziekte die zal verhinderen dat de proefpersoon met succes kan deelnemen aan de studie
 - o Ernstige huidziekte op geplande infusieplaatsen die subcutane infusen onhaalbaar zou maken
 - o Medische aandoeningen waarvan de symptomen en gevolgen het eiwitkatabolisme en/of het gebruik van Immunoglobuline G (IgG) kunnen wijzigen (bijv. eiwitverliezende enteropathieën, nefrotisch syndroom, bekend Immunoglobuline A-tekort met antilichamen voor Immunoglobuline A)
- Andere aandoeningen die een beoordeling zouden verhinderen of leiden tot verminderde spiersterkte (bijv. andere neurologische aandoeningen inclusief, maar niet beperkt tot, de ziekte van Parkinson of ernstige musculoskeletale aandoeningen zoals ernstige osteoartritis of misvormingen)
- Laboratoriumuitsluitingen bij screening:
 - o positief resultaat voor een van de volgende: humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV)
 - o creatinine $> 1,5 \times \text{ULN}$, 'Blood Urea Nitrogen'(BUN) $> 3 \times \text{ULN}$

- Eén van de volgende therapieën:
 - o Binnen 1 maand voorafgaand aan de baseline: intramusculaire, intraveneuze of intra-articulaire corticosteroïden inclusief adrenocorticotroop hormoon (elke dosis), dosis > 20 mg/dag prednisolon-equivalent (elke toediening) of een verandering in de fysiotherapie
 - o Binnen 2 maanden voorafgaand aan de baseline: IgG (Opmerking: proefpersoon kan zich inschrijven < 2 maanden na stopzetting van IgG-therapie als er klinische verergering wordt ervaren na terugtrekking)
 - o Binnen 3 maanden voorafgaand aan de baseline: plasma-uitwisseling of plasmaferese
 - o Binnen 6 maanden voorafgaand aan de baseline: Cyclofosfamide of alkylerende middelen
 - o Binnen 6 maanden of 5 halveringstijden van het geneesmiddel, wat het langste duurt, voorafgaand aan de baseline: andere biologische therapieën inclusief experimentele middelen
 - o Binnen 9 maanden voorafgaand aan de baseline: Rituximab of bewijs van aanhoudende B-celdepletie na stopzetting van de therapie
- Mannelijke proefpersoon of vrouwelijke proefpersoon in de vruchtbare leeftijd die ofwel geen medisch betrouwbare anticonceptiemethode (zie protocol sectie 7.4.2) gebruikt of daar niet toe bereid is, ofwel geen seksuele onthouding toepast tijdens de studie, ofwel niet chirurgisch gesteriliseerd is voor de studie deelname
- Proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding
- Alcohol-, drugs- of geneesmiddelenmisbruik binnen 1 jaar voor het geven van de geïnformeerde toestemming
- Eerder experimenteel geneesmiddel (IMP) gekregen in deze studie of meer dan 1 keer in deze studie niet geslaagd voor de screening
- Betrokken bij de planning en/of het verloop van de studie (geldt voor personeel van CSLB, personeel in het studiecentrum en externe leveranciers)
- Elk probleem dat, naar de mening van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt zou maken voor deelname aan de studie of waardoor hij/zij niet in staat is de studieprocedures na te leven, bijv. onmogelijkheid om het IMP zelf of met de hulp van een verzorger toe te dienen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hizentra
Generieke naam:	immunoglobuline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2018-003171-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04044690
CCMO	NL69702.018.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-07-2023

Totaal aantal deelnemers: 0

Samenvatting resultaten

Trial never started