

Phase-II-Studie: Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom

An dieser Studie können Erwachsene im Alter von 18 bis 75 Jahren teilnehmen, bei denen ein primäres Sjögren-Syndrom festgestellt wurde. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Prüfsubstanz „S95011“ sollen hierbei im Vergleich zu Placebo (Substanz, die keinen Wirkstoff enthält) untersucht werden.

Servier (Institut de Recherches Internationales Servier, I.R.I.S.) ist der Sponsor dieser Phase-II-Studie und hat dieses Projekt ordnungsgemäß von den zuständigen Ethikkommissionen und Behörden genehmigen lassen.

Um welche Krankheit handelt es sich?

Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine chronische, entzündliche Autoimmunerkrankung, die vor allem Speichel- und Tränendrüsen angreift. Die Drüsen produzieren aufgrund der Entzündung weniger Flüssigkeit, was unter anderem zu trockenen Augen mit Bindehautentzündungen und zu einem trockenen Mund führt. Im weiteren Verlauf beeinträchtigt die Krankheit häufig den gesamten Organismus.

Das Sjögren-Syndrom kann als eigenständige Erkrankung auftreten (primäres Sjögren-Syndrom) oder als Begleiterscheinung bei anderen Autoimmunerkrankungen (sekundäres Sjögren-Syndrom) wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis oder dem Lupus erythematodes.

Welche Therapie kommt bisher zum Einsatz?

Bisher gibt es keine zielgerichtete Behandlung, die sich als wirksam erwiesen hat. Die Behandlung ist deshalb individuell und richtet sich nach Art und Ausmaß der Symptome. Die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten umfassen vor allem den Einsatz symptomatischer Mittel wie Tränen- und Speichelersatzmittel, speichelanregende Substanzen und Schmerzmedikamente. Bei erhöhter Krankheitsaktivität mit Einbeziehung anderer Organe stützt sich die Therapie meist auf Erfahrungen bei der Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen wie der Lupus-Erkrankung. Zu den dabei verwendeten Arzneimitteln zählen insbesondere Kortisonpräparate und Hydroxychloroquin, aber auch andere Wirkstoffe, die das Immunsystem unterdrücken, wie zum Beispiel Methotrexat oder Cyclophosphamid.

Über weitere Möglichkeiten in Ihrem individuellen Fall wird Sie Ihr behandelnder Arzt im Detail beraten können.

Um welche Substanz geht es in der Studie und welche Wirkungen werden untersucht?

Die Prüfsubstanz mit der Bezeichnung S95011 ist ein neuer Wirkstoff in der Entwicklung, der noch nicht auf dem Markt ist. Diese Studie soll beurteilen, ob die Prüfsubstanz die Symptome Ihrer Krankheit auf eine sichere Weise verringern kann.

Bei S95011 handelt es sich um eine biologische Therapie mit einer Substanz, die in ähnlicher Art auch natürlicherweise im Körper vorkommt, die aber speziell für die Erkrankung künstlich hergestellt wurde, in diesem Fall ein spezieller Antikörper. Antikörper sind besondere Eiweißstoffe, die im Dienst des Immunsystems stehen. Die Wirkung dieses Antikörpers besteht darin, dass die Aktivität eines anderen Eiweißstoffes in Ihrem Körper, dem sogenannten Interleukin-7, blockiert wird. Interleukin-7 führt zu einer Überstimulation von gewissen Körperabwehrzellen und fördert dadurch entzündliche Prozesse im Körpergewebe.

In dieser Studie werden die Wirkung und das Sicherheitsprofil der Prüfsubstanz beobachtet und mit Placebo (einer Substanz ohne Wirkstoff) verglichen.

Welche Erkenntnisse gibt es bereits zu dem Wirkstoff?

Bisher erhielten in einer klinischen Phase-I-Studie 45 *gesunde*, erwachsene, männliche und weibliche Freiwillige S95011 in verschiedenen Dosierungen bis zu 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die Prüfsubstanz wurde gut vertragen. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Keiner der Studienteilnehmer brach die Studie aus Sicherheitsgründen ab.

In dieser Phase-II-Studie wird die Prüfsubstanz S95011 nun zum ersten Mal Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom verabreicht. Die Teilnehmer bekommen 750 mg der Prüfsubstanz als Infusionslösung über eine Vene während eines Zeitraums von 60 Minuten im Krankenhaus verabreicht; anfänglich alle 2 Wochen, später alle 3 Wochen. Die Dosis wurde für diese Studie gewählt, weil nach Auswertung aller derzeit verfügbaren Daten erwartet wird, dass die Blutkonzentration der Prüfsubstanz bei dieser Dosis unabhängig vom Gewicht des Patienten sicher ist.

Wer kann an dieser Studie teilnehmen?

In diese internationale Studie werden etwa 45 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einem primären Sjögren-Syndrom eingeschlossen. Die Möglichkeit der Teilnahme wird an verschiedenen Kriterien und Laboruntersuchungen überprüft. Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom können nicht eingeschlossen werden. Ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen muss stabil sein. Hierzu werden vorab verschiedene Laboruntersuchungen gemacht. Darüber hinaus sind bestimmte Medikamente im Vorfeld ausgeschlossen.

Details hierzu sind auch am Ende unter „Informationen für den behandelnden Arzt“ aufgeführt. Welche weiteren Kriterien für eine Studienteilnahme erfüllt sein müssen, wird Ihr Studienarzt mit Ihnen besprechen.

Ihr Studienarzt wird Sie auch über sämtliche Erfahrungen mit der Prüfsubstanz S95011 sowie über mögliche Nebenwirkungen und die vorgesehenen Studienuntersuchungen ausführlich beraten.

Wie ist der Ablauf der Studie (das sogenannte „Studiendesign“)?

Während des Behandlungszeitraums erhalten Sie als Studienmedikation entweder die Prüfsubstanz S95011 oder ein Placebo. Das Placebo gleicht vom Aussehen her der Prüfsubstanz S95011 und wird auch in der gleichen Art und Weise verabreicht, enthält aber keine Wirkstoffe.

Die Zuteilung zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip (wie z.B. das Werfen einer Münze). Sie haben eine Chance von 2 zu 3, dass Sie S95011 erhalten sowie eine Chance von 1 zu 3, dass Sie Placebo erhalten. Das bedeutet, dass insgesamt 30 Patienten S95011 und 15 Patienten Placebo erhalten werden.

Es handelt sich um eine sogenannte „doppelblinde“ Studie, das heißt, dass weder Sie noch der Studienarzt wissen, welche Art der Studienmedikation (also S95011 oder Placebo) Sie erhalten. Dies geschieht, um Behandlungen unvoreingenommen miteinander vergleichen zu können. Jedoch kann der Studienarzt schnell herausfinden, welche Studienmedikation Sie erhalten haben, wenn dies medizinisch notwendig ist.

Was bedeutet das für den Studienteilnehmer?

Die Studie gliedert sich in 3 Abschnitte:

- Auswahlphase ohne Studienmedikation (Voruntersuchungen während eines Zeitraums von bis zu 4 Wochen)
- Doppelblinde Behandlungsphase (13 Wochen)
- Nachbeobachtungsphase (15 Wochen)

Die voraussichtliche Dauer der gesamten Studienteilnahme beträgt also 32 Wochen vom Auswahlbesuch bis zum letzten Untersuchungstermin. Nach der Auswahlphase, in der Ihre Eignung für die Studienteilnahme überprüft wird, folgt die Behandlungsphase, in der Sie die Studienmedikation per Infusion über eine Vene verabreicht bekommen. Zunächst erhalten Sie alle 2 Wochen eine Infusion, danach alle 3 Wochen. Insgesamt werden Sie 5 Infusionen erhalten; diese Besuche werden je gut einen halben Tag dauern. Während der Nachbeobachtungsphase finden 3 Studienbesuche am Krankenhaus statt, die etwas kürzer sein werden.

Sie müssen die Prüfmedikation zusätzlich zu Ihrer derzeitigen Behandlung des primären Sjögren-Syndroms einnehmen.

Folgende Untersuchungen finden vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation und während der folgenden Besuchstermine am Krankenhaus statt:

- Puls, Blutdruck und Temperatur werden gemessen
- Blutproben werden genommen für verschiedene Laboruntersuchungen
- Elektrokardiogramme (EKGs) werden gemacht
- Untersuchungen zu Messungen der Tränen- und Speichelproduktion werden durchgeführt (Sialometrie, Schirmer Test), ebenso Untersuchungen der Binde- und Hornhaut Ihrer Augen (Ocular Staining Score)
- Klinische Untersuchungen zur Krankheitsaktivität Ihres Sjögren-Syndroms
- Eine Röntgenaufnahme Ihres Brustkorbs wird einmalig während der Auswahlphase gemacht
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter werden Schwangerschaftstests durchgeführt

Zusätzlich werden Sie gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen.

Es entstehen Ihnen keine zusätzlichen Kosten durch die Studienteilnahme. Fahrtkosten werden nach Vorlage von Belegen zurückerstattet, außerdem erhalten Sie eine Verpflegungspauschale während Ihrer Besuchstermine im Krankenhaus.

Ihre Krankheit kann sich durch die Studienmedikation, die Sie während der Studie erhalten, verbessern. Dies muss jedoch nicht der Fall sein. Jedoch erhalten Sie jederzeit eine angemessene medizinische Betreuung mit festgelegten Untersuchungen. Diese Studie kann auch bei der Erforschung einer Behandlung für andere Patienten mit ähnlichen gesundheitlichen Problemen helfen.

Wie geht es für den Teilnehmer nach der Studie weiter?

Nach Beendigung Ihrer Studienteilnahme wird Ihr behandelnder Haus- oder Facharzt mit Ihnen die weitere Behandlung Ihrer Erkrankung besprechen.

Informationen zur Studie veröffentlicht der Sponsor unter:

<https://clinicaltrials.servier.com/trial/a-phase-ii-a-efficacy-and-safety-trial-with-intravenous-s95011-in-primary-sjogrens-syndrome-patients-an-international-multicentre-randomised-double-blind-placebo-controlled-study/>

Auf EudraCT, dem europäischen Portal für klinische Studien:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001526-59>

Auf der Website des US-Registers:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04605978>

Hier werden auch Zusammenfassungen der Ergebnisse verfügbar sein. Wenden Sie sich an Ihren Studienarzt, um den Zeitpunkt der Veröffentlichung zu erfahren oder notieren Sie sich den Link.

An wen kann ich mich bei Interesse wenden und noch offene Fragen stellen?

Kontaktieren Sie das Studienzentrum in Ihrer Nähe (siehe weiter unten) oder den Sponsor der Studie, SERVIER, direkt:

SERVIER Forschung Pharma-Entwicklung GmbH

Elsenheimerstr. 53

80687 München

Tel. 089/57095-173

E-Mail-Adresse: studienteilnahme-de@servier.com

Wichtiger Hinweis: Wenn Sie dies wünschen, können Sie während des Telefonats anonym bleiben. Wir erfassen Ihre Daten ohnehin nur, wenn Sie dies ausdrücklich wünschen, z.B. um einen Rückruf zu vereinbaren.

Weitere allgemeine Informationen zum Sjögren-Syndrom und zu klinischen Studien finden Sie auf folgenden Internetseiten:

Informationen zum Krankheitsbild:

www.rheuma-liga.de

Informationen der Bundesoberbehörde für Arzneimittel (BfArM) zu klinischen Studien: <https://www.bfarm.de/DE/Buerger/Arzneimittel/Arzneimittelentwicklung/studien.html>

Studienzentren in Ihrer Nähe

Gestartet wurde die Studie bereits in folgendem Studienzentrum:

Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Frau Dr. Stephanie Finzel
E-Mail: rheuma-studienzentrum@uniklinik-freiburg.de
Tel.: 0761/270-74490

Für weitere Studienzentren deutschlandweit wenden Sie sich bitte an den Sponsor der Studie, Kontaktdaten siehe weiter oben und rechts.

Informationen für den behandelnden Arzt

Sponsorvertreter der Studie in Deutschland:

SERVIER Forschung Pharma-Entwicklung GmbH
Eisenheimerstr. 53
80687 München
Tel. 089/57095-173

(Sponsor in Frankreich: Institut de Recherches Internationales Servier)

Study Title

A phase IIa efficacy and safety trial with intravenous S95011 in primary Sjögren's Syndrome patients.

An international, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Haupteinschlusskriterien:

- Männer oder Frauen im Alter zwischen 18 und 75 Jahren,
- Patienten müssen einen Body-Mass-Index (BMI) von 18 - 40 haben,
- Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms (pSS) basierend auf den 2016 ACR-EULAR-Kriterien
- Alle vom Studienarzt als notwendig erachteten Impfungen für den Patienten sollten vor dem Studienbeginn auf dem neuesten Stand sein.

Einschlusskriterien, die während des Screenings überprüft werden:

- ESSDAI-Gesamtscore ≥ 6 , wobei mindestens 6 Punkte in den 7 folgenden Domänen erreicht werden müssen:
 - o Konstitutionelle Domäne
 - o Lymphadenopathie Domäne
 - o Glanduläre Domäne,
 - o Artikuläre Domäne
 - o Kutane Domäne,

- Hämatologische Domäne
- Biologische Domäne,
- Positive Anti-SSA (Ro)-Antikörper oder anti-nukleäre Antikörper (ANA) $\geq 1:320$ oder Rheumafaktor (RF) > 20 IU/ml während des Screeningzeitraums, gemessen in einem Zentrallabor,
- Stimulierte Gesamtspeichelflussrate > 0 mL/Minute,
- Negativer Tuberkulostest (Quantiferon oder T-Spot-Test) während des Screenings,
- Ein Röntgenbild des Brustkorbs, das während des Screeningzeitraums oder zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 90 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung erstellt wurde und keine Hinweise auf eine aktuelle aktive Infektion (z. B. Tuberkulose), ein Malignom oder klinisch signifikante Anomalien aufweist (es sei denn, sie sind auf ein pSS zurückzuführen).

Klassische Kriterien für die Studienteilnahme:

- Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung.
- Bereitschaft, sich an die im Studienprotokoll genannten Verbote und Einschränkungen zu halten,
- Frauen:
 - verwenden eine hochwirksame Verhütungsmethode (beschrieben im Studienprotokoll) bis zum letzten Nachuntersuchungstermin. Im Falle der Verwendung einer oralen Kontrazeption sollten die Frauen mindestens 3 Monate vor der ersten Studiensubstanz-Verabreichung stabil auf demselben Kontrazeptivum gewesen sein
 - oder sind postmenopausal, chirurgisch steril (nach Hysterektomie oder bilateraler Oophorektomie)
- Männer: Nicht vasktomierte Patienten, die eine weibliche Partnerin im gebärfähigen Alter haben, müssen der Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum letzten Nachuntersuchungsbesuch zustimmen.

Hauptausschlusskriterien:

- Sekundäres Sjögren-Syndrom,
- Schlecht eingestellter Diabetes (Hämoglobin A1c $> 8\%$),
- Anzeichen oder Symptome einer akuten viralen, bakteriellen, parasitären oder Pilz-Infektion.
- Anamnese einer bösartigen Erkrankung innerhalb von 10 Jahren, außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ (zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 3), das mit dokumentiertem Erfolg einer kurativen Therapie behandelt wurde,
- Jede der folgenden Blutanomalien beim Screening:
 - Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $< 1.500 \times 10^6/L$;
 - Neutrophilenzahl $< 800 \times 10^6/L$;
 - Lymphozytenzahl $< 500 \times 10^6/L$
 - Thrombozytenzahl $< 50.000 \times 10^6/L$;
 - Hämoglobin < 8 g/dL.
- Erhöhung der Leberenzyme:
 - Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 3 \times$ ULN
 - Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN
- Impfung mit einem lebenden/abgeschwächten Impfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung. Rekombinante oder abgetötete Virusimpfstoffe sind erlaubt.

Lebendimpfstoffe gegen saisonale Grippe und H1N1 sind ≥ 2 Wochen vor dem Einschluss erlaubt.

Medikation, die zum Ausschluss der Studienteilnahme führt:

- Kortikosteroide: > 10 mg/Tag orales Prednison (oder Äquivalent) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung; jede Änderung oder Einleitung einer neuen Dosis von oralem Prednison (oder Äquivalent) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung; intramuskuläre, intravenöse oder intraartikuläre Kortikosteroide innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung; jede Änderung oder Einleitung einer neuen Dosis von topischen Kortikosteroiden innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung,
- Antimalariamittel: Jede Änderung oder Einleitung einer neuen Dosis von Antimalariamitteln (z. B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Quinacrin) innerhalb von 16 Wochen vor der Randomisierung,
- Methotrexat: > 25 mg/Woche Methotrexat innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung; jegliche Einleitung oder Änderung der Dosis von Methotrexat innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung; jegliche Änderung der Verabreichungsart innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung,
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs): Jede Änderung oder Einleitung einer neuen Dosis von regelmäßig verabreichten NSAIDs innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung (W000),
- Cevimeline oder oral angewendetes Pilocarpin: Jede Erhöhung oder Einleitung neuer Dosen innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung,
- Topische Augenmittel (außer Tränenersatzmittel, Gels, Gleitmittel, Antibiotika): jede Änderung der Dosierung oder Neubeginn der Behandlung innerhalb der letzten 90 Tage vor Randomisierung.
- Regelmäßige Behandlung mit einem Arzneimittel, das als bekannte und häufige Nebenwirkung einen trockenen Mund und/oder trockene Augen verursacht: jede Änderung der Dosierung innerhalb der letzten 30 Tage vor Randomisierung oder eine wahrscheinliche Änderung der Dosierung während der Studie.

Vorherige Verabreichung innerhalb der letzten 3 bis 6 Monate (bzw. ohne zeitliche Begrenzung), bitte fragen Sie das Prüfzentrum nach Details:

- Belimumab,
- Rituximab oder andere B-Zell-abreichernde Mittel,
- Abatacept,
- Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren,
- Tocilizumab,
- Cyclophosphamid,
- Cyclosporin (außer Augentropfen), Tacrolimus, Sirolimus, Mycophenolatmofetil (MMF), Azathioprin oder Leflunomid.

Klassische Studienausschlusskriterien:

- Unwahrscheinlich, dass der Patient an der Studie mitarbeitet,
- Schwangere und stillende Frauen,
- Frauen im gebärfähigen Alter, die bei Einschluss positiv in einem Serum-Schwangerschaftstest beim Screening oder einem Urin-Schwangerschaftstest getestet wurden,
- Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie zur gleichen Zeit oder innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening; die Teilnahme an nicht-interventionellen Registern oder epidemiologischen Studien ist erlaubt,

- Vorgeschichte schwerer allergischer Reaktionen auf Studienmedikamente,
- Schwere oder instabile Erkrankung jeglicher Art nach Einschätzung des Studienarztes.

Link zur Studie in ClinicalTrials.gov:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04605978>

Link zur Studie auf der SERVIER Internetseite:

<https://clinicaltrials.servier.com/trial/a-phase-ii-a-efficacy-and-safety-trial-with-intravenous-s95011-in-primary-sjogrens-syndrome-patients-an-international-multicentre-randomised-double-blind-placebo-controlled-study/>

Verweise auf Publikationen:

1. Vorherige Studie mit der Prüfsubstanz (S95011 bzw. OSE-127):
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03980080?term=OSE-127&draw=2&rank=1>
2. Deutsches Ärzteblatt Int 2017;
<https://cdn.aerzteblatt.de/pdf/114/20/m354.pdf>