

Een open-label-, multicenter-, gecontroleerd klinisch onderzoek van eculizumab voor adolescente patiënten met een voor plasmatherapie gevoelig atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS).

Gepubliceerd: 19-03-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Doelstellingen: de doelstellingen van het onderzoek voor adolescente patiënten (tussen 12 en 18 jaar oud) met voor een plasmatherapie gevoelig atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS) zijn: Primair: * Beoordeel het effect van eculizumab op TMA-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hemolyses en aanverwante aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33085

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C08-003B

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen

Synoniemen aandoening

atypisch hemolytisch uremisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Alexion

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescenten, aHUS, eculizumab, therapie-gevoelig

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

* Het primaire eindpunt voor doeltreffendheid voor dit protocol is de TMA-vrije status, gedefinieerd als de afwezigheid van [1] daling in de telling van bloedplaatjes met meer dan 25% ten opzichte van de telling van bloedplaatjes aan het beginpunt van de basislijn vóór plasmatherapie (PT), [2] plasmatherapie terwijl de patiënt eculizumab krijgt en [3] nieuwe dialyse gedurende ten minste 12 weken bij adolescente patiënten met een voor plasmatherapie gevoelig atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Dialyses die binnen de 14 dagen na de eerste dosis van het experimenteel product plaatsvinden, zullen niet worden beschouwd als een nieuwe dialyse voor de behandelingsperiode. Bovendien zullen dialyses, die beginnen in de 14 dagen vóór de eerste dosis van het experimenteel product en die doorgaan tot ten hoogste 14 dagen na de eerste dosis van het experimenteel product, niet worden beschouwd als een nieuwe dialyse voor de behandelingsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Aantal interventies voor TMA (aantal plasmatherapieën en aantal

dialyses/patiënt/dag) tijdens de behandelingsperiode in vergelijking met het aantal interventies voor TMA vóór de eerste dosis van het experimenteel product

- * Wijziging in de telling van bloedplaatjes ten opzichte van de basislijn

(telling van bloedplaatjes aan beginpunt van de basislijn vóór plasmatherapie)

na de eerste dosis van het experimentele product;

- * Wijziging in LDH ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

- * Wijziging in de maatstaven van levenskwaliteit - vragenlijst EuroQol 5D - ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

- *Wijziging in de nierfunctieparameters, zoals beoordeeld op basis van de wijziging in CKD-stadium (chronic kidney disease, chronische nierziekte) ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

- * Remissie van TMA;

- * Veiligheid en verdraagbaarheid van eculizumab;

- * PK- en PD-parameters tijdens de inductie- en onderhoudsfase van de behandeling.

Verkennde eindpunten:

- * Wekelijkse resolutie van TMA-gerelateerde trombocytopenie, gedefinieerd als de afwezigheid van [1] verlaging van de telling van bloedplaatjes met meer dan 25% ten opzichte van de telling van bloedplaatjes aan het beginpunt van de basislijn vóór plasmatherapie en [2] de telling van bloedplaatjes onder $150 \times 10^9/l$;

- * Wijzigingen in parameters geassocieerd aan intravasculaire hemolyse, zoals in

haptoglobine en schistocyten, ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

* Wijzigingen in de metingen van trombotische markers, zoals D-dimeergehalte, gehalte aan fibrinopeptiden 1 + 2, P-selectine op bloedplaatjes, trombine-antitrombinecomplexen (TAT), bloedplaatjesaggregatie van neutrofielen en monocytten ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

* Wijzigingen in de metingen voor pro-inflammatoire markers (IL-6, TNF-alfa, CRP, ESR [sedimentatiesnelheid van erythrocyten], monocytten met weefselfactor, bloedplaatjes met weefselfactor) ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

* Vergelijking tussen het aantal aanzienlijke vaatgerelateerde bijwerkingen (MAVE, major adverse vascular events) tijdens de periode vóór de behandeling en het aantal na de eerste dosis van het experimentele product;

* Wijziging in op leeftijd gecorrigeerde systolische of diastolische hypertensie en vereiste bloeddrukverlagende geneesmiddelen ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

* Wijziging in de verhouding urine-eitwit/kreatinine ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

* Wijzigingen in waarden van complement-eiwitniveaus en/of -activiteit, zoals C3, C4, C3c, C4d, CH50, AP50, C5b-9, CFH, CFI, CFB, anti-CFH-antilichaam, ten opzichte van de basislijn na de eerste dosis van het experimentele product;

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op basis van de sterke behoefte aan medische behandeling voor patiënten met deze ernstige en levensbedreigende zeldzame aandoening en de bewezen effectiviteit van eculizumab op de reductie van trombotische microangiopathie (TMA) hebben individueel behandelende artsen ervoor gekozen om eculizumab te gebruiken voor de behandeling van hun ernstig zieke aHUS patiënten. Tot op heden is er in beperkte mate klinische ervaring opgedaan bij vier therapie-resistente patiënten, waarvan een jong kind, en bij een therapie-gevoelige patient. Deze initiele resultaten bij ernstig zieke aHUS patiënten hebben ertoe geleid om de hypothese te genereren dat eculizumab behandeling de TMA conditie van de patiënten met aHUS zal verbeteren
Zie ook blz. 28 van het protocol ;7.5.1 Eculizumab in aHUS Patients

Doel van het onderzoek

Doelstellingen: de doelstellingen van het onderzoek voor adolescenten patiënten (tussen 12 en 18 jaar oud) met voor een plasmatherapie gevoelig atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS) zijn:

Primair:

- * Beoordeel het effect van eculizumab op TMA-vrije (trombotische microangiopathie) status, gedefinieerd als de afwezigheid van [1] daling in de telling van bloedplaatjes met meer dan 25% ten opzichte van de telling van bloedplaatjes aan het beginpunt van de basislijn vóór plasmatherapie (PT), [2] een plasmatherapie terwijl de patiënt eculizumab krijgt en [3] nieuwe dialyse gedurende ten minste 12 weken bij volwassen patiënten met een voor plasmatherapie gevoelig atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)

Secundair:

- *Evaluatie van bijkomende eindpunten voor doeltreffendheid, zoals het effect van eculizumab op:

- *Aantal interventies voor TMA (aantal plasmatherapieën en aantal dialyses/patiënt/dag) tijdens de behandelingsperiode in vergelijking met het aantal interventies voor TMA vóór de eerste dosis van het experimenteel product.

Onderzoeksopzet

Na screening komen patiënten gedurende 8 weken voor een wekelijkse visite voor observatie. Patiënten worden gedurende 26 weken met eculizumab behandeld en zullen post-treatment assessments krijgen na 1 week en na 2, 4 en 8 weken na de laatste dosis eculizumab. De totale studieduur voor iedere patient is ongeveer

35 weken. (3 dagen Screening Periode, 26 Weken Behandelings Periode, 8 Weken Post-Treatment Follow-up Periode). De geschatte duur van het onderzoek, inclusief een registratieperiode van 6 maanden, is ongeveer 14 maanden. Patienten kunnen na week 26 in aanmerking komen voor een open-label vervolgstudie. Patienten die voortijdig stoppen met eculizumab of die niet deel zullen nemen aan de vervolgstudie zullen tot 8 weken na de laatste dosis eculizumab gevolgd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eculizumab 900 mg of 1200 mg zal intraveneus worden toegediend volgens de onderstaande schema's: >Inductieperiode: patiënten zullen eculizumab 900 mg via een intraveneus infuus gedurende circa 35 minuten eens per week (elke 7 ± 2 dagen) krijgen gedurende 4 weken, gevolgd door 1200 mg eculizumab voor de 5de dosis (7 ± 2 dagen) later.

>Onderhoudsperiode: patiënten zullen eculizumab 1200 mg via een intraveneus infuus gedurende circa 35 minuten elke twee weken (om de 14 ± 2 dagen) krijgen. >Indien de arts plasmaferese, plasmawissel of vers ingevroren plasma toedient, moet 600 mg eculizumab worden toegediend respectievelijk (i) binnen 60 minuten na elk infuus van 1 volume plasmaferese of plasmawissel en (ii) binnen 60 minuten vóór elk infuus van 3 eenheden vers ingevroren plasma.

Inschatting van belasting en risico

Het plaatsen van een i.v. katheter en het prikken met een naald voor het nemen van bloedmonsters wordt door de meeste patiënten doorgaans goed verdragen. In zeldzame gevallen echter kunnen deze handelingen gepaard gaan met pijn, bloedingen, blauwe plekken, zwellingen, klontering, lekken van het geneesmiddel en eventueel een infectie op de plek van de katheter of waar de naald in de huid is gebracht.

Patiënten worden ingeënt tegen Neisseria meningitidis. Het vaccin kan ongewenste bijwerkingen veroorzaken.

De onderzoeksarts kan ook plasmatherapie toepassen dat nodig is. Het plasma dat voor transfusie wordt gebruikt kan afkomstig zijn uit verschillende bloedvoorraden, afhankelijk van de medische instelling waar de patient wordt behandeld. Hoewel eculizumab wordt getest in verband met de aandoening, kan niet worden uitgesloten dat patiënten extra risico lopen als gevolg van reacties op de plasmatransfusie na behandeling met eculizumab.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

54/56 Avenue Hoche
75008 Paris
FR

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

54/56 Avenue Hoche
75008 Paris
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten tussen 12 en 18 jaar oud die gediagnosticeerd zijn met atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS).
2. Patiënten moeten een plasmatherapie krijgen voor aHUS en het moet worden geobserveerd dat ze (i) minstens 1 plasmatherapiebehandeling per twee weken ontvangen, met hoogstens 3 plasmatherapiebehandelingen per week (met ongewijzigde frequentie) gedurende minstens 8 weken onmiddellijk vóór de eerste dosis van het experimentele product en (ii) hetzelfde volume van plasmaferese (PP, plasmapheresis) of plasmawissel (PE, plasma exchange) en eenheden van vers ingevroren plasma (FFP, fresh frozen plasma) gedurende ten minste 8 weken onmiddellijk vóór de eerste dosis van het experimentele product ontvangen.
3. De telling van bloedplaatjes aan het beginpunt van de basislijn vóór plasmatherapie (afname onmiddellijk vóór de kwalificerende plasmatherapie-episode) moet liggen binnen 75% van het gemiddelde van de tellingen van bloedplaatjes vóór plasmatherapie afgenomen bij screening en tijdens de observatieperiode.
4. Bekende regulerende complement-eiwit-, genetische afwijking, zoals een mutatie in

complement-eiwit 3, factor H of geassocieerde factor, factor I of membraancofactoreiwit 1 (MCP-1) of bekende factor B gain-of-function-mutatie of bekend anti-CFH antilichaam (aHUS-laesies).

* Patiënten gediagnosticeerd met aHUS met een van deze aHUS-laesies komen in aanmerking en zullen worden toegewezen aan een van de volgende parallelle categorieën tijdens de behandelingsperiode van het onderzoek:

*(Categorie 1) complement-eiwit 3 of factor H of factor I functionele deficiëntie of abnormale factorinteractie (groep C3/CFH/CFI FFP)

*(Categorie 2) factor B gain-of-function

*anti-CFH-antilichaam (groep anti-CFH);

*(Categorie 4) MCP-1-deficiëntie (groep MCP-1);

5. Patiënten gediagnosticeerd met HUS van het atypische type zonder gedocumenteerd regulerend complement-eiwit-, genetische afwijking of bekend anti-CFH-antilichaam komen in aanmerking indien andere etiologieën van HUS uitgesloten zijn, zoals bevestigd in de exclusiecriteria (bijvoorbeeld inclusief negatief voor shigatoxine, niet-infectieus, niet gerelateerd aan blootstelling aan geneesmiddelen [zoals cyclosporine]), niet bekend hiv-positief en negatief voor antifosfolipide-antistoffen). Ook trombotische trombocytopenische purpura moet uitgesloten zijn (ADAMTS13-activiteit moet groter zijn dan 5%; zie de exclusiecriteria). Patiënten die aan deze voorwaarden voldoen, zullen aan categorie 5 worden toegewezen. Deze patiënten zullen daarnaast genetische tests ondergaan om te bepalen of een mutatie kan worden vastgesteld. Indien een mutatie wordt vastgesteld, zal de patiënt worden toegewezen aan de andere, geschikte, categorie.

6. Lactaatdehydrogenase (LDH) niveau * ULN (bovendrempel van normaal).

7. Kreatinineniveau * ULN voor de leeftijd.

8. Seksueel actieve, vrouwelijke patiënten, die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende, betrouwbare en medisch aanvaardbare anticonceptie gebruiken tijdens de hele duur van het onderzoek, inclusief de opvolgingsperiode.

9. De ouders/wettelijke voogd van de patiënt moet(en) bereid en in staat zijn om het informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen en patiënten moeten bereid zijn om het akkoordgedeelte van de informatiebrochure (indien van toepassing, volgens de beslissing van IRB/IEC) te ondertekenen.

10. In staat en bereid zijn om de onderzoeksprocedures na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Remmer van ADAMTS13 of ADAMTS13-deficiëntie (ADAMTS13-activiteit < 5%), zoals gemeten tijdens de screeningvisite.

2. Maligniteit.

3. Typische HUS (shigatoxine +).

4. Bekende hiv-infectie.

5. Vastgestelde HUS gerelateerd aan blootstelling aan geneesmiddelen.

6. Infectiegerelateerde HUS.

7. Patiënten met een bevestigde diagnose van sepsis, gedefinieerd als positieve bloedkweken in de 7 dagen na de screeningvisite, die niet zijn behandeld met antibiotica waarvoor het

organisme gevoelig is.

8. Aanwezigheid of verdenking van actieve en onbehandelde systemische bacteriële infectie die, naar de mening van de onderzoeker, een accurate diagnose van aHUS twijfelachtig maakt of de behandeling van de aHUS-ziekte zal hinderen.

9. Zwangerschap of borstvoeding.

10. Niet-genezen ziekte door meningokokken.

11. Bekende systemische lupus erythematosus (SLE) of positief voor, of syndroom van, antifosfolipide-antistoffen.

12. Elke medische of psychologische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, het risico voor de patiënt kan verhogen bij deelname aan het onderzoek of die de resultaten van het onderzoek in de war kan sturen.

13. Patiënten die een therapie met IVIg of rituximab ondergaan.

14. Patiënten die andere immunosuppressieve therapieën krijgen, zoals steroiden, mTOR-remmers of FK506-remmers, zijn uitgesloten behalve: [1] als onderdeel van een kuur tegen afstoting na een transplantatie, [2] indien de patiënt bevestigde anti-CFH-antilichamen heeft waarvoor een immunosuppressieve therapie vereist is en [3] indien de dosis van dergelijke geneesmiddelen ongewijzigd is gebleven gedurende ten minste 4 weken vóór de screeningperiode.

15. Patiënten die erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) krijgen, behalve indien zij vanaf ten minste 4 weken vóór de screeningperiode een stabiele dosis hebben gekregen.

16. Deelname aan een ander onderzoek met een experimenteel geneesmiddel of blootstelling aan een ander experimenteel geneesmiddel, medisch hulpmiddel of experimentele procedures vanaf 4 weken vóór de screening en tot aan het einde van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2009
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	eculizumab
Generieke naam:	Soliris
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

EUCTR2008-006955-28-NL

NCT00844428

NL27322.091.09