

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van eculizumab bij proefpersonen met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Gepubliceerd: 24-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de doeltreffendheid van eculizumab in vergelijking met placebo bij behandeling van refractaire gMG op basis van de verbetering in het MG-specifieke dagelijkse levensverrichtingen profiel (MG-ADL). Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40159

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ECU-MG-301

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Antilichamen blok, wijziging of vernietiging van de receptoren voor acetylcholine bij de neuromusculaire verbinding; Neuromusculaire Ziekte

Aandoening

Refractory generalized myasthenia gravis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Doeltreffendheid, Eculizumab, Myasthenia gravis, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doeltreffendheidseindpunt is de verandering sinds de baseline in de totale MG-ADL-score in week 26 voor eculizumab vergeleken met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

- De verandering sinds de baseline in de totale QMG-score
- Het gedeelte van de proefpersonen dat minimaal een afname van 3 punten in de totale MG-ADL-score vertoont zonder gebruik van noodbehandeling
- Het gedeelte proefpersonen dat minimaal een afname van 5 punten in de totale QMG-score vertoont
- De verandering sinds de baseline in de totale score van de Myasthenia Gravis Composite (MGC)-schaal
- De verandering sinds de baseline in de MG-QOL-15-score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myasthenia gravis is een zeldzame, verzwakkende, verworven auto-immuunziekte van de neuromusculaire verbinding (neuromuscular junction, NMJ), veroorzaakt door falen van de neuromusculaire transmissie ten gevolge van de binding van auto-antistoffen (antibodies, Abs) aan eiwitten die een rol spelen in de signalering bij de neuromusculaire verbinding (NMJ). Myasthenia gravis wordt klinisch gekenmerkt door zwakte en vermoeibaarheid van skeletspieren. De prevalentie van MG wordt geschat op 14-20 per 100.000 mensen in de Verenigde Staten. Binnen de populatie van MG-patiënten bestaan er veel verschillende graden van ernst van de ziekte. Hoewel veel patiënten met MG behandeld kunnen worden met anticholinesterase remmers en immunosuppressiva, is er een groep patiënten die gegeneraliseerde zwakte en bulbaire tekenen en symptomen van de ziekte blijft houden ondanks een juiste dosering van hun behandeling met immunosuppressiva. Voor deze patiënten is het medisch noodzakelijk dat er alternatieve behandelingsstrategieën komen die gericht zijn op verschillende pathofysiologische aspecten van de ziekte. Aangezien complementactivering een hoofdrol speelt in de pathofysiologie van MG, kan eculizumab, een terminale complement remmer, als zodanig hulp bieden aan patiënten die gegeneraliseerde zwakte en bulbaire tekenen en symptomen blijven houden ondanks hun huidige standaardzorg. Alexion heeft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd pilotonderzoek in fase II (gekruiste opzet), met protocolnummer C08-001, afgerond, om de veiligheid en doeltreffendheid van eculizumab bij 14 proefpersonen met refractaire gMG te bepalen. In dit klinisch onderzoek in fase 2 vertoonde 86% (6/7) van de proefpersonen in de eculizumabgroep een afname van ≥ 3 punten in de score van de kwantitatieve MG (Quantitative MG, QMG) versus 57% (4/7) in de placebogroep, vertoonde 86% (6/7) een wijziging van ≥ 2 punten in de MG-activiteiten van het Algemene Dagelijkse Levensverrichtingenprofiel (MG-ADL) versus 57% (4/7) in de placebogroep, en was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de MG-ADL -4,1 punten. De gegevens van het pilotonderzoek (C08-001) bieden voorlopige evidentie van de veiligheid en doeltreffendheid van eculizumab bij behandeling van refractaire gMG en rechtvaardigen verder onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de doeltreffendheid van eculizumab in vergelijking met placebo bij behandeling van refractaire gMG op basis van de verbetering in het MG-specifieke dagelijkse levensverrichtingen profiel (MG-ADL).

Secundaire doelstellingen:

- Veiligheid en verdraagbaarheid van eculizumab in vergelijking met placebo bij proefpersonen met gMG
- Het beoordelen van de doeltreffendheid van eculizumab in vergelijking met placebo

- Het beschrijven van de farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK) en de farmacodynamiek (pharmacodynamics, PD) van eculizumab.
- Het karakteriseren van de werking van eculizumab op de metingen van de kwaliteit van leven (Quality of Life, QoL) in vergelijking met placebo

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van eculizumab voor behandeling van proefpersonen met refractaire gMG. Op dag 1 worden er ongeveer 92 geschikt bevonden proefpersonen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een van twee behandelgroepen, (1) infusie van eculizumab of (2) infusie van placebo. Proefpersonen kunnen doorgaan met het gebruik van hun vast(e) dosis/type ondersteunende immunosuppressiva (Immunosuppressive Therapy, IST), maar tijdens het onderzoek zijn nieuwe IST*s en toename van de dosis in de IST niet geoorloofd. In dit onderzoek zijn er 3 perioden: screeningperiode, onderzoeksperiode en opvolgingsperiode (voor proefpersonen die zich uit dit onderzoek terugtrekken of niet toetreden tot het verlengingsonderzoek). Proefpersonen kunnen de kans krijgen om deel te nemen aan een uitbreidingsonderzoek (afzonderlijk protocol) om na afloop van dit onderzoek eculizumab te krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksproduct (IP), eculizumab of placebo, wordt intraveneus toegediend volgens het volgende regime: Inductiefase: Eculizumab of placebo; 3 flacons met IP (equivalent aan 900 mg eculizumab) wekelijks x 4 (om de 7 dagen $\pm$ 2 dagen) gevolgd door 4 flacons met IP (equivalent aan 1200 mg eculizumab) één week later voor de vijfde dosis. Onderhoudsfase: Eculizumab of placebo: 4 flacons met IP (equivalent aan 1200 mg eculizumab) om de twee weken (om de 14 dagen $\pm$ 2 dagen). Bijkomende doses: Als PE wordt toegediend vanwege een klinische verergering (zoals in dit protocol gedefinieerd), wordt er extra IP (2 flacons) toegediend binnen de 60 minuten na het einde van elke PE-sessie. Overeenkomstig het protocol wordt de geplande toediening van het IP voortgezet volgens het gespecificeerde toedieningsschema voor de proefpersoon. Als voorzien is dat de proefpersoon de in het protocol geplande dosis op de dag van een PE-sessie ontvangt, dan moet de geplande dosis binnen de 60 minuten na het eind van de PE-sessie toegediend worden.

Inschatting van belasting en risico

De voorgestelde fase III klinische studie omvat alleen patiënten met refractaire gegeneraliseerde MG. De inclusie criteria zijn bedoeld om patiënten te selecteren die klinische symptomen blijven behouden, waaronder orofaryngeale / respiratoire symptomen, ondanks behandeling met immunosuppressiva of chronisch gebruik van IVIG of Plasma Exchange met als doel klinische stabiliteit te handhaven. Dit is een klein deel van de bredere MG populatie, maar is de populatie met de grootste onbeantwoorde medische behoefte.

Het ontbreken van een effectieve behandeling, de nieuwe en gerichte werkingsmechanisme van eculizumab en de veelbelovende gegevens over de werkzaamheid verkregen in de klinische fase II studie steunt het potentiële voordeel van eculizumab in deze populatie.

Dit programma klinische ontwikkeling is ontworpen om de werkzaamheid van eculizumab te evalueren in vergelijking met placebo bij de behandeling van refractaire GMG op basis van de verbetering van de MG - specifieke Activiteiten van het Dagelijks Leven profiel (MG - ADL).

Het veiligheidsprofiel van eculizumab is uitgebreid gekarakteriseerd bij PNH en aHUS patiënten. De belangrijkste risico's verbonden aan het gebruik van eculizumab is het risico van meningokokken-infectie en de belangrijkste voorkomende maatregelen zijn in het leven geroepen. Het risico van een meningokokken-infectie is heden ten date in Soliris ® (eculizumab) in minder dan 0,5 voorvallen/100 patiënt jaar behandeling waargenomen.

Daarnaast worden strenge eisen voor anticonceptie gemandateerd om het risico van onbedoelde zwangerschappen te minimaliseren tijdens de studieuurperiode en in de 5 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie zoals momenteel goedgekeurd in de Soliris ® (eculizumab) SmPC.

Samengevat, kan de baten/risico verhouding als gunstig worden beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

Knotter Drive 352
Cheshire CT 06410
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

Knotter Drive 352
Cheshire CT 06410
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)

- Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen ≥ 18 jaar oud
- De diagnose van MG
- Een klinische classificatie van klasse II tot IV volgens de MGFA bij de screening.
- De totale MG-ADL-score bij de screening moet ≥ 6 zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van een thymoom of andere neoplasmen van de thymusklier.
- Voorgeschiedenis van een thymectomie binnen 12 maanden voor de screening.
- Zwakte die alleen de oogspieren of de perioculaire spieren aantast (MGFA klasse I).
- Een MG-crisis bij de screening (MGFA klasse V).
- Zwangerschap of borstvoeding.
- Onopgeloste meningokokkeninfectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-03-2015
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
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	EUCTR2013-003589-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01997229
CCMO	NL47104.018.14