

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase III-onderzoek in meerdere centra met parallelgroepen om de werkzaamheid en veiligheid van caplacizumab bij patiënten met verworven trombotische trombocytopenische purpura te bestuderen.

Gepubliceerd: 09-09-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Momenteel wordt caplacizumab ontwikkeld voor de behandeling van verworven trombotische trombocytopenische purpura (TTP). TTP is een zeldzame en mogelijk levensbedreigende thrombotische microangiopathie, waarbij de accumulatie van ultra grote vWF...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43776

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase III-onderzoek met caplacizumab bij patiënten met verworven TTP

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ablynx NV

Overige ondersteuning: Sponsor Ablynx NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: caplacizumab, fase III, TTP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

het evalueren van de werkzaamheid van caplacizumab wat betreft het sneller herstellen van het normale aantal bloedplaatjes als maatstaf voor de preventie van verdere microvasculaire trombose

Secundaire uitkomstmaten

- het evalueren van het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op een samengesteld eindpunt van TTP-gerelateerde mortaliteit, recidief van TTP en ernstige trombo-embolische voorvallen tijdens behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel
- het evalueren van het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op de preventie van de terugkeer van TTP tijdens de gehele onderzoeksperiode
- het evalueren van het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op refractoriteit voor behandeling
- het evalueren van het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op biomarkers van orgaanschade: lactaatdehydrogenase (LDH), cardiaal troponine I (cTnI) en serumcreatinine

- het evalueren van het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op PE-parameters (dagen PE en volume ervan), dagen op de intensieve zorgen afdeling (*intensive-care unit* - ICU), dagen in het ziekenhuis
- bijwerkingen (*adverse events* - AE*s)
- farmacodynamische (*pharmacodynamic* - PD) markers: von Willebrand-factor (vWF), stollingsfactor VIII (FVIII), ristocetine-cofactoractiviteit (RICO)
- farmacokinetische (*pharmacokinetic* - PK) parameters
- immunogeniciteit (anti-geneesmiddelantilichamen [*anti-drug antibodies* - ADA])

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Caplacizumab (Sponsor code: ALX-0081) is bedoeld om de interactie tussen de von Willebrand factor (vWF) en de bloedplaatjes te verhinderen, via het A1 domein van vWF. Caplacizumab verhindert selectief de vorming van trombi in high-shear bloedvaten, blokkeert ultra grote bloedplaatjes interacties gemedieerd door vWF, en is verondersteld niet te interageren met hemostase in normale, gezonde bloedvaten.

Doel van het onderzoek

Momenteel wordt caplacizumab ontwikkelt voor de behandeling van verworven trombotische trombocytopenische purpura (TTP). TTP is een zeldzame en mogelijks levensbedreigende thrombotische microangiopathie, waarbij de accumulatie van ultra grote vWF multimeren leidt tot een verhoogd risico van vorming van thrombi in smalle bloedvaten omwille van overdreven bloedklontering.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase III-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met caplacizumab wanneer toegediend naast behandeling met standaardzorg bij proefpersonen met een acute episode van verworven TTP. In het onderzoek zal men de doeltreffendheid van caplacizumab evalueren in het sneller herstellen tot

het normale aantal bloedplaatjes en het effect van behandeling met caplacizumab op een samengesteld eindpunt van TTP-gerelateerde mortaliteit, preventie van herhaling van de zich presenterende TTP-episode en preventie van ernstige trombo-embolische voorvallen tijdens behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.

Na bevestiging van geschiktheid voor deelname aan het onderzoek en na het begin van de PE-behandeling* zullen proefpersonen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd voor het krijgen van caplacizumab of placebo naast behandeling met standaardzorg. De randomisatie zal worden gestratificeerd naar de ernst van de neurologische symptomen (Glasgow-comaschaal [GCS]).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screening - Verkrijgen van geïnformeerde toestemming - Nagaan van geschiktheidscriteria - Medische voorgeschiedenis, waaronder voorgeschiedenis van TTP (en ADAMTS-13 activiteitsniveaus bij de opname, indien beschikbaar) - GCS - Beoordeling van bloedingen - Aantal bloedplaatjes, bloeditstrijkje, serumcreatinine (plaatselijk laboratoriumonderzoek) - Zwangerschapstest (urine of bloed) - Demografische gegevens - Bijkomende medicatie - AE>s Dag 1 - Randomisatie - Toediening van onderzoeksgeneesmiddel en PE + corticosteroïden - Aantal bloedplaatjes, bloeditstrijkje - LDH, serumcreatinine, cTnI, ADAMTS13-activiteit - Complementfactoren C5a en C5b-9 - Beoordeling van het neurologische systeem (waaronder coma, verdwazing, stuipen, desoriëntatie/verwardheid, hemiparese/-plegie, focale uitval, opgewondenheid, dysartrie) - Cognitieve beoordeling (gestandaardiseerd minionderzoek van de mentale toestand [>standardized mini mental state examination> - SMMSE]) - Klinisch significant TTP-voorval - AE>s, laboratoriumparameters ten aanzien van de veiligheid, lichamelijk onderzoek, electrocardiogram (ECG), vitale functies - Bijkomende medicatie - Beoordeling van bloedingen - PK, PD-parameters (vWF, FVIII en RICO) - Immunogeniciteit (ADA) Periode van behandeling met onderzoeksgeneesmiddel (inclusief exacerbatie tijdens de periode van 30 dagen na dagelijkse PE en recidief tijdens de periode van verlenging van de behandeling), de mogelijke periode van verlenging van de behandeling en de FU-periode - zie Schema's van beoordelingen.

Inschatting van belasting en risico

De volgende zaken behoren niet tot de standard of care bij deze aandoening en zijn een extra belasting voor de proefpersonen in het kader van de studie: urine zwangerschapstest, 30 dagen opvolging na einde plasmaferese met dagelijkse subcutane injecties en met wekelijkse visites aan het ziekenhuis & 2 opvolgvisites na laatste dosering.

Contactpersonen

Publiek

Ablynx NV

Technologiepark 21
Zwijnaarde 9052
BE

Wetenschappelijk

Ablynx NV

Technologiepark 21
Zwijnaarde 9052
BE

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)

1. Volwassen mannen of vrouwen * 18 jaar oud ten tijde van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier
2. Klinische diagnose van verworven TTP (eerste of terugkerende), die trombocytopenie en microscopische aanwijzingen voor fragmentatie van rode bloedcellen (bv. schistocyten) omvat
3. Bij hem/haar moet dagelijkse PE-behandeling worden begonnen en hij/zij heeft voorafgaand aan de randomisatie 1 PE-behandeling gekregen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Aantal bloedplaatjes $\times 100 \times 10^9/l$
- * Serumcreatininegehalte $> 200 \mu\text{mol/l}$ ingeval het aantal bloedplaatjes $> 30 \times 10^9/l$ is (om mogelijke gevallen van atypisch hemolytisch uremisch syndroom [aHUS] uit te sluiten)
- * Bekende andere oorzaken van trombocytopenie, waaronder, maar niet beperkt tot:
 - Klinische aanwijzingen voor enterale infectie met E. coli 0157 of een verwant organisme
 - Atypisch HUS
 - Met hemopoëtische stamcel-, beenmerg- of orgaantransplantatie verband houdende trombotische microangiopathie
 - Bekende of vermoedelijke sepsis
 - Diagnose van gedissemineerde intravasale bloedstolling
- * Aangeboren TTP (bekend ten tijde van toetreding tot het onderzoek)
- * Is zwanger of geeft borstvoeding
- * Klinisch significante actieve bloeding of een hoog risico op bloeding (met uitzondering van trombocytopenie)
- * Bekende chronische behandeling met anticoagulantia die niet op een veilige manier kan worden stopgezet (onderbroken), waaronder, maar niet beperkt tot:
 - vitamine K-antagonisten
 - heparine of *low molecular weight*-heparine (LMWH)
 - non-acetylsalicylzuur-, non-steroïdale anti-inflammatoire moleculen
- * Maligne arteriële hypertensie
- * Klinische aandoening anders dan die welke geassocieerd zijn met TTP, met een levensverwachting < 6 maanden, zoals maligniteit in het eindstadium
- * Proefpersonen die eerder in een klinisch onderzoek met caplacizumab werden ingeschreven en caplacizumab hebben gekregen of voor wie de toegewezen behandelingsgroep niet gekend is.

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: 06-01-2017
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Caplazicumab
Generieke naam: ALX-0081

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-09-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2015-001098-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02553317
CCMO	NL54235.058.15