

Multicenter, open-label vervolgonderzoek naar de veiligheid en de werkzaamheid op lange termijn van IgPro20 bij de onderhoudsbehandeling van chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) bij personen die onderzoek IgPro20_3003 voltooien.

Gepubliceerd: 20-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: Evaluatie van de veiligheid op lange termijn van IgPro20. Secundaire
doelstellingen: * Evaluatie van de veiligheid op lange termijn van IgPro20 per dosis. *
Evaluatie van de werkzaamheid van IgPro20. Exploratieve doelstellingen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44389

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IgPro20_3004

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

perifere zenuwaandoening, polyneuropathy

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring GmbH

Overige ondersteuning: CSL Behring GmbH (pharmaceutical industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CIDP, open-label, Subcutaan Immunoglobuline

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair eindpunt:

* Totaal percentage bijwerkingen ('adverse events' - AE's) per infusie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Veiligheid

* Totaal percentage AE's per infusie (per systeem/orgaanklasse ['system organ class' - SOC], voorkeursterm ['preferred term' - PT], ernst, causaliteit en belang).

* Percentage proefpersonen met AE's (totaal en per SOC, PT, ernst, causaliteit, belang).

* Percentage AE's per infusie (per SOC, PT, ernst, causaliteit en belang) per dosis.

* Percentage proefpersonen met AE's (totaal en per SOC, PT, ernst, causaliteit, belang) per dosis.

Werkzaamheid

- * Veranderingen ten opzichte van baseline in de totale gecorrigeerde INCAT-score, MRC-somscore, R-ODS en gemiddelde grijpkracht.
- * Tijd tot eerste terugval op basis van gecorrigeerde INCAT-score.

Exploratieve eindpunten:

Veiligheid

- * Beschrijvende statistiek van laboratoriumveiligheidsparameters voor hematologie en serumchemie.
- * Elektrocardiogram (ecg) (uitsluitend Japan) en lichamelijk onderzoek.

Werkzaamheid

- * Veranderingen ten opzichte van baseline in de totale gecorrigeerde INCAT-score, Medical Research Council (MRC)-score, Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) en gemiddelde grijpkracht, per dosis.
- * Tijd tot eerste terugval op basis van gecorrigeerde INCAT-score per dosis.
- * Veranderingen ten opzichte van baseline in serum-IgG-niveaus per dosis.

HRQL

Veranderingen ten opzichte van baseline in:

- * EuroQoL 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D),
- * Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM),
- * Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for General Health (WPAI-GH),

* Voorkeur van de proefpersoon voor behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) is een verworven neurologische, demyeliniserende neuropathie met een veronderstelde auto-immuungemedieerde pathogenese. Het klinisch beloop kan met verslechtingen en verbeteringen gepaard gaan (relapsing-remitting) of chronisch en progressief zijn, waarbij het eerste veel vaker voorkomt bij jonge volwassenen.

De prevalentie van CIDP wordt geschat op ongeveer 4,7 per 100.000 volwassenen en ongeveer 0,5 per 100.000 kinderen.

Primaire behandelingsmethoden omvatten IVIG*s (normale humane immunoglobulines voor intraveneuze toediening) en plasmaferese en corticosteroïden, waarbij de keuze meestal bepaald wordt op basis van beschikbaarheid, kosten en bijwerkingenprofiel.

IgPro20 is een gebruiksklare formulering van humaan immunoglobuline G (IgG) met *98% zuiverheid voor subcutane (SC) toediening. Het is in de Verenigde Staten van Amerika (VS), de Europese Unie, Zwitserland, Latijns-Amerika, Oost-Europa, Canada, Japan en Australië onder de merknaam Hizentra® goedgekeurd voor primaire immunodeficiëntiesyndromen en het wordt vervaardigd in de fabriek van CSL Behring (CSLB) in Bern, Zwitserland.

Het huidige onderzoek is een vervolgonderzoek van het hoofdonderzoek IgPro20_3003. Klinische onderzoeken hebben de klinische werkzaamheid en veiligheid aangetoond van het gebruik van IVIG*s om CIDP te behandelen. Onderzoek IgPro20_3003 wordt uitgevoerd om bewijs te leveren dat subcutaan immunoglobuline (SCIG) een alternatieve behandelingsmethode voor CIDP vormt door de veiligheid en werkzaamheid van IgPro20 als onderhoudstherapie aan te tonen bij proefpersonen die werden behandeld met IVIG en zijn overgegaan op SCIG.

Het huidige vervolgonderzoek zal meer inzicht geven in de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van de behandeling met IgPro20.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Evaluatie van de veiligheid op lange termijn van IgPro20.

Secundaire doelstellingen:

- * Evaluatie van de veiligheid op lange termijn van IgPro20 per dosis.
- * Evaluatie van de werkzaamheid van IgPro20.

Exploratieve doelstellingen:

- * Evaluatie van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van het leven (HRQL).
- Evaluatie van immunoglobuline G (IgG)-niveaus in serum.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, prospectief, multicentrisch uitbreidingsonderzoek voor proefpersonen die week 25 van de subcutane (SC) behandeling hebben afgerond, of die met succes een noodbehandeling kregen voor een CIDP-terugval tijdens de SC-behandelingsperiode van het voorgaande hoofdonderzoek IgPro20_3003. Alle geschikte proefpersonen moeten direct overgaan van onderzoek IgPro20_3003 op het uitbreidingsonderzoek IgPro20_3004.

Proefpersonen die in aanmerking komen, zullen open-label IgPro20 (0,2 g/kg lichaamsgewicht) per week gedurende 48 weken ontvangen.

Proefpersonen die een terugval ondervinden met IgPro20 0,2 g/kg lichaamsgewicht krijgen de mogelijkheid om aan het onderzoek te blijven deelnemen met een verhoging van de dosis IgPro20 naar 0,4 g/kg lichaamsgewicht. Proefpersonen die in het onderzoek blijven met de IgPro20-dosis van 0,4 g/kg lichaamsgewicht moeten binnen 4 weken (± 2 dagen) met succes herstellen van de CIDP-terugval, zoals bevestigd tijdens een bezoek aan het centrum, of anders zullen ze uit het onderzoek worden teruggetrokken.

Succesvol herstel na een CIDP-terugval wordt gedefinieerd als de terugkeer van de totale gecorrigeerde Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)-score naar de baselinescore of een verbetering hiervan.

De laatste dosis IgPro20 wordt toegediend in week 48; na het afrondingsbezoek (week 49) wordt de proefpersoon ter beoordeling van de onderzoeker behandeld met de standaardzorg, d.w.z. de proefpersoon zal weer de CIDP-behandeling krijgen die werd voorgeschreven door de behandelend arts. Als een proefpersoon binnen 4 weken vóór het afrondingsbezoek (week 49) een CIDP-terugval heeft, zal de proefpersoon blijven deelnemen aan het onderzoek en het afrondingsbezoek (week 49) afleggen zoals gepland, gevolgd door behandeling naar inzicht van de onderzoeker met standaardzorg.

Een proefpersoon die is ingeschreven volgens het oorspronkelijke protocol (9 december 2013) zal in week 25 de procedures volgens Amendement 2 ondergaan nadat Amendement 2 in het centrum is goedgekeurd (overschakeling op Amendement 2 kan later dan week 25 plaatsvinden als nog geen goedkeuring aan het centrum is verleend). Voor proefpersonen die tijdens de eerste 25 weken geen CIDP-terugval hebben ondervonden, is een bijstelling van de IgPro20-dosis van 0,4 naar 0,2 g/kg lichaamsgewicht nodig. Voor proefpersonen onderworpen aan het oorspronkelijke protocol (9 december 2013) die tijdens de eerste 25 weken herstelden van een CIDP-terugval, zal de dosis IgPro20 voor de rest van het onderzoek worden gehandhaafd op 0,4 g/kg lichaamsgewicht. Als ze na week 25 een tweede terugval ondervinden, zullen ze uit het onderzoek worden teruggetrokken.

volgens deze wijziging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De duur van het onderzoek bedraagt maximaal 49 weken. De laatste dosis IgPro20 wordt in week 48 toegediend. > 48 weken met lage dosis IgPro20. Als een CIDP-terugval optreedt, hoge dosis IgPro20 tot week 48.

Inschatting van belasting en risico

RISICO-BATENANALYSE

Risico

In de drie door CSLB uitgevoerde hoofdonderzoeken voor de goedkeuring van IgPro20 voor de behandeling van primaire immunodeficiëntiesyndromen waren bijna alle bijwerkingen (AE*s [99%]) licht of matig. Er was geen dosisafhankelijke toename van het totale percentage AE*s, en geen van de onderzoeken leverde bewijs voor ernstige systemische AE*s.

De vaakst gerapporteerde AEs in deze studies waren lokale reacties (zwelling, erythema, warmte, kneuzingen, pijn, pruritis), gevolgd door hoofdpijn, diarree, vermoeidheid, rugpijn, misselijkheid, gewrichtspijn, pijn in armen of benen, hoest, huiduitslag, pruritis, braken, pijn bovenaan in buik, migraine, koorts en pijn. Daarnaast werd na het op de markt brengen melding gemaakt van reacties zoals overgevoeligheid, tremor, een brandend gevoel en ulcus op de plaats van het infuus, alsook zeldzame voorvallen zoals anafylaxie, aseptische meningitis-syndroom (AMS) en trombotische voorvallen. SC-infusies leiden gewoonlijk tot lagere percentages hoofdpijn en andere systemische bijwerkingen dan IV-infusies, wat toe te schrijven is aan de stabielere serum-IgG-concentraties die worden bereikt met SCIG-behandeling (zie onderzoekersbrochure van Hizentra).

Klinische studies en postmarketing ervaring met IgPro20 in pediatrische en geriatrische patiënten geeft een globaal vergelijkbaar veiligheidsprofiel weer als in volwassen patiënten.

Het risico dat uit plasma vervaardigde producten infectieuze agentia kunnen overdragen werd beperkt door plasmadonors te screenen op voorafgaande blootstelling aan pathogenen, en door plasmadonaties te testen op de aanwezigheid van bepaalde infectiemarkers. Daarnaast worden verschillende complementaire processen toegepast om virussen bij de vervaardiging van IgPro20 te verwijderen (incubatie bij pH 4, virusfiltratie, fractionering en dieptefiltratie), processen die mogelijke virale transmissie doeltreffend verminderen. Ook is onderzocht of het productieproces in staat is om de hamster-geadapteerde scrapiestam 263K te elimineren, welke beschouwd wordt als een model voor de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en de variant-ziekte van Creutzfeldt-Jakob. De resultaten toonden een aanzienlijke verwijdering aan van het infectieuze agens door het productieproces in alle modelsystemen. Tot op heden zijn geen virale infecties gerelateerd aan de infusie van IgPro20 gemeld.

De kans op het overdragen van infectieuze agentia kan echter niet volledig worden uitgesloten.

Bij de aanvang van dit uitbreidingsonderzoek is het hoofdonderzoek nog gaande. Daarom zal er nog geen definitieve beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van IgPro20 bij CIDP voorhanden zijn. Afhankelijk van deze resultaten kan het uitbreidingsonderzoek worden gewijzigd, beëindigd of voortgezet volgens plan.

Motivering van de in dit uitbreidingsonderzoek gebruikte dosis IgPro20

De vooraf geplande tussentijdse veiligheidsanalyse van IgPro20_3003 (maart 2014) nadat 89 proefpersonen waren gerandomiseerd voor IgPro20-behandeling of behandeling met placebo, toonde geen veiligheidsproblemen aan. In totaal werden 2463 infusies toegediend voor de drie behandelingsgroepen (IgPro20 0,4 g/kg lichaamsgewicht; IgPro20 0,2 g/kg lichaamsgewicht en placebo). Er waren 4 (4,5%) proefpersonen met ernstige, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (2 proefpersonen met artralgie, 1 proefpersoon met een acute allergische huidreactie en 1 proefpersoon die een operatie aan zijn enkel moest ondergaan). Bij slechts 1 proefpersoon werd vastgesteld dat de ernstige, tijdens de behandeling optredende bijwerking (acute allergische huidreactie) verband hield met het geblindeerde onderzoeksmiddel. Al deze voorvallen waren van tijdelijke duur en de proefpersonen waren aan het einde van het onderzoek volledig hersteld. Deze resultaten suggereren dat beide doses IgPro20 goed werden verdragen.

De lage dosis IgPro20 van onderzoek IgPro20_3003 is voor dit onderzoek gekozen omdat wordt gesuggereerd dat dit de minimale werkzame dosis is die nodig is voor het onder controle houden van CIDP. Bij proefpersonen met een hoge dosis IgPro20 in onderzoek IgPro20_3003 zal de dosis worden verlaagd * dit komt overeen met huidige richtlijnen om de dosis na een periode van stabiliteit te verlagen. Proefpersonen met de lage dosis in onderzoek 3003 zullen doorgaan met hun lage dosis en proefpersonen met placebo in onderzoek 3003 zullen beginnen met de lage dosis.

De lage dosis IgPro20 zal worden toegediend in een kleiner volume, in tegenstelling tot onderzoek 3003 waarbij de helft van de lage dosis IgPro20 bestond uit placebo om blinding mogelijk te maken van het grotere volume dat nodig was voor behandeling met de hoge dosis IgPro20. Daarom wordt aangenomen dat de lage dosis IgPro20 ten minste zo veilig zal zijn bij proefpersonen die aan het uitbreidingsonderzoek deelnemen (waarbij reacties op de injectieplaats door het kleinere volume tot een minimum worden beperkt), en nog steeds effectief de CIDP onder controle kan houden.

Samenvattend is de lage dosis IgPro20 van onderzoek 3003 voor dit uitbreidingsonderzoek gekozen als de waarschijnlijke minimale werkzame dosis. De dosisverandering vormt geen specifiek risico en wordt aanbevolen door huidige richtlijnen voor behandeling.

Zie ook rubriek 9.1.3 *Bijwerkingen van bijzonder belang*.

Voordelen

Het verwachte voordeel van het uitbreidingsonderzoek voor proefpersonen is de

voortzetting van SCIG-therapie bij proefpersonen die a) het hoofdonderzoek hebben afgerond en werden behandeld met de hoge dosis of lage dosis IgPro20, of b) een terugval hebben gehad na behandeling met placebo in het hoofdonderzoek Volume tot maximaal 50 ml per infusieplaats

In onderzoek 3003 is maximaal 40 ml per infusieplaats toegestaan. De vooraf geplande tussentijdse veiligheidsanalyse (maart 2014) nadat 89 patiënten waren gerandomiseerd voor IgPro20-/placebobehandeling, toonde geen veiligheidsproblemen met betrekking tot infusievolume aan. Het maximale infusievolume per injectieplaats is in dit onderzoek daarom verhoogd naar 50 ml. Hierdoor kan een injectiespuit (50 ml) met IgPro20 worden gebruikt zonder dat de infusienaald hoeft te worden vervangen, wat naar verwachting resulteert in meer gemak, minder pijn en een verminderde infusietijd. De bijzonderheden van de infusiemethode worden beschreven in rubriek 6.4.1.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
Marburg 35041
DE

Wetenschappelijk

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
Marburg 35041
DE

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. Schriftelijke geïnformeerde toestemming voor onderzoek IgPro20_3004 voordat onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd.
2. Proefpersoon heeft het hoofdonderzoek IgPro20_3003 (SC week 25) afgerond, of kreeg met succes een noodbehandeling voor een CIDP-terugval tijdens de SC-behandelingsperiode van onderzoek IgPro20_3003.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon is niet in staat om vanuit het hoofdonderzoek IgPro20_3003 direct over te gaan op dit onderzoek, d.w.z. de proefpersoon is niet in staat om het baselinebezoek af te leggen dat op hetzelfde moment plaatsvindt als het afrondingsbezoek voor het hoofdonderzoek IgPro20_3003.
2. Nieuwe medische aandoening en/of sociaal gedrag (d.w.z. alcohol-, drugs- of geneesmiddelmisbruik) tijdens de deelname aan hoofdonderzoek IgPro20_3003, die volgens de onderzoeker het risico voor de proefpersoon zouden kunnen vergroten en/of de beoordeling van het onderzoeksmiddel en de uitvoering van het onderzoek zouden kunnen verstoren. Zie rubriek 6.7 (Contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor verdere dosering).
3. Zwanger of voornemen om zwanger te worden in de loop van het onderzoek.
4. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die geen medisch betrouwbare methode van anticonceptie voor de gehele duur van het onderzoek gebruiken, of niet bereid zijn die te gebruiken, of die geen seksuele onthouding voor de gehele duur van het onderzoek in acht nemen, of die niet operatief gesteriliseerd zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-03-2015
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hizentra
Generieke naam:	Humane normale immunoglobuline (SCIg)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2016
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	EUCTR2013-004157-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00751621
CCMO	NL48011.018.14