

Een multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen en geblindeerde proefpersonen en onderzoekers ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, en verdraagbaarheid van rozanolixizumab bij proefpersonen met chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)

Gepubliceerd: 02-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is: Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van rozanolixizumab als behandeling voor proefpersonen met CIDP. De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn: Het beoordelen van de veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48909

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIDP01

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische Inflammatoire Demyeliniserende Polyneuropathie (CIDP)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Biopharma SPRL

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CIDP, gerandomiseerd, Rozanolixizumab, Werkzaamheid veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsvariabele is de verandering in iRODS-score van de baseline tot week 13 (dag 85).

Andere variabelen zijn onder andere waarden en verandering ten opzichte van de baseline in maximale grijpkrachtscore vastgelegd door het centrupersoneel bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode; waarden en veranderingen ten opzichte van de baseline in de dagelijkse maximale grijpkrachtscore elke dag vastgelegd door de proefpersoon tijdens de behandelings- en observatieperiode; extra door de patiënt gemelde resultaten (Patient-reported outcomes, PROs); waarden en verandering ten opzichte van de baseline op de Rasch-built, modified interval Medical Research Council scale (RT-MRC) somscore bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en

observatieperiode; en proefpersonen die noodmedicatie krijgen en tijd tot toediening van de noodmedicatie.

Secundaire uitkomstmaten

Andere werkzaamheidsvariabelen zijn:

De proefpersoon heeft een CIDP-recidief gehad (iRODS) tot week 13 (dag 85) na de eerste behandeling en de tijd tot CIDP-recidief (iRODS) bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelingsperiode, waar een CIDP-recidief (iRODS) wordt gedefinieerd als een klinisch belangrijke verslechtering ten opzichte van de baseline in iRODS-score, d.w.z. een minimaal klinisch belangrijk verschil in standaard fout (MCID-SE) van $\leq 1,96$. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline in iRODS-scores worden bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode beoordeeld.

De proefpersoon heeft een CIDP-recidief gehad tot week 13 (dag 85) na de eerste behandeling en de tijd tot CIDP-recidief tijdens de behandelingsperiode wordt bepaald met behulp van de aangepaste INCAT-invaliditeitsscore, waar een CIDP-recidief wordt gedefinieerd als een stijging van ten minste 1 punt in de aangepaste INCAT-score ten opzichte van de baseline. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline in aangepaste INCAT-score worden bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode beoordeeld.

De proefpersoon heeft een CIDP-recidief gehad tot week 13 (dag 85) na de eerste behandeling en de tijd tot CIDP-recidief tijdens de behandelingsperiode wordt bepaald met behulp van de maximale grijpkracht beoordeeld door het centrupersoneel, waar een CIDP-recidief wordt gedefinieerd

als een klinisch belangrijke verslechtering in grijpkracht ten opzichte van de baseline, d.w.z. een daling van > 14 kPa.

Andere en verkennende variabelen zijn onder andere: veiligheids- en verdraagbaarheidsvariabelen, farmacokinetiek (FK), farmacodynamiek (FD), immunologische variabelen, verkennende farmacogenetische variabelen en verkennend ribonucleïnezuur (RNA), eiwitten en metabolieten biomarkers. De plasmaconcentratie van rozanolixizumab in een bepaalde periode wordt beoordeeld als de FK-variabele. De FD-variabelen zijn de minimale en maximale afname ten opzichte van de baseline in totale IgG-concentratie tijdens het onderzoek; waarde en verandering ten opzichte van de baseline in IgG-concentraties bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode; waarde en verandering ten opzichte van de baseline in IgG subcategorie-concentraties bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode; en waarde en verandering ten opzichte van de baseline in neurofilament lichte keten (NF-L) niveaus bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode. Immunologische variabelen zullen ook worden beoordeeld. Veiligheids- en verdraagbaarheidsvariabelen omvatten de tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent adverse events, TEAEs); TEAEs die leiden tot terugtrekking van het onderzoeksgeneesmiddel; waarden en veranderingen in vitale functies ten opzichte van de baseline (systolische en diastolische bloeddruk [BD], temperatuur, polsslag en lichaamsgewicht) bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode; parameters van een 12-kanaals elektrocardiogram (ecg) en verandering ten opzichte van de

baseline bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode; laboratoriumwaarden en veranderingen ten opzichte van de baseline bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode (hematologie, klinische chemie en urineanalyse); tuberculose (tbc) beoordeling; en waarden en verandering ten opzichte van de baseline in concentraties van totaal eiwit, albumine, α en β globulinen bij elke geplande beoordeling tijdens de behandelings- en observatieperiode.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De productie van pathogene auto-antilichamen is een belangrijk kenmerk van een aantal auto-immuunziekten dat vaak samenhangt met een specifiek pathomechanisme. Van cellulaire en humorale immunologische mechanismen wordt verondersteld dat ze betrokken zijn bij de pathogenese van CIDP, resulterend in inflammatoire laesies in de spinale zenuwwortels, proximale zenuwstammen en langs de perifere zenuwen. De belangrijke rol van de auto-immuun antilichamen bij het reguleren van deze stoornis wordt ondersteund door de verbetering na PLEX en IA. De identificatie van de specifieke antigene doelen van de auto-immuun antilichamen in CIDP neemt toe met recente immunologische technieken. Behandelingen die zijn gericht op het verminderen van het aantal circulerende IgG auto-antilichamen worden gebruikt als primaire en secundaire behandeling van auto-immuunziekten, met name wanneer de op corticosteroïden gebaseerde immuunsuppressie niet of niet meer werkt. De therapeutische benadering van deze behandelingen is gebaseerd op de dalende niveaus van pathogene auto-antilichamen, die de rationele en werkzame behandelingsmodaliteiten van auto-immuunziekten vertegenwoordigt.

Rozanolixizumab is een gehumaniseerd IgG4 monoklonaal antilichaam dat momenteel wordt ontwikkeld als een remmer van de FcRn-activiteit. De FcRn recyclet IgG en albumine en vervoert het bidirectionaal door de epitheelbarrières. Recente onderzoeken hebben aangetoond dat FcRn zowel IgG als albumine redt van intracellulaire lysosomale afbraak door het te recyclen van het sorterend endosoom op het celoppervlak (Anderson et al., 2006). Rozanolixizumab is speciaal ontworpen om IgG-binding aan FcRn te blokkeren zonder de binding en het recyclen van albumine te blokkeren. Door de FcRn-activiteit te blokkeren versnelt rozanolixizumab het katabolisme van IgG-antilichamen, waaronder IgG

auto-antilichamen. Het doel is het verlagen van de concentratie van pathogene IgG bij patiënten met een auto-immuunziekte gemedieerd door de werking van IgG auto-antilichamen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is:

Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van rozanolixizumab als behandeling voor proefpersonen met CIDP

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van rozanolixizumab sc infusie bij proefpersonen met CIDP

Het beoordelen van het FD-effect van rozanolixizumab, gemeten a.d.h.v. de totale IgG-concentraties in serum

Verkennde doelstellingen zijn:

Het beoordelen van de effecten van rozanolixizumab op de concentratie van totaal eiwit, albumine, α en β globulinen, IgG-subcategorieën, IgM, IgA en IgE, serum en plasma complementniveaus

Het beoordelen van de incidentie en het ontstaan van anti-medicatie antilichamen (anti-drug antibody, ADA) met betrekking tot immunogeniciteit, FK en FD

Het beoordelen van het effect van rozanolixizumab op complementen en cytokinen

Het beoordelen van de plasmaconcentraties van rozanolixizumab toegediend middels sc infusie

Het beoordelen van het FD-effect van rozanolixizumab, gemeten a.d.h.v. het NF-L in serum

Het beoordelen van het effect van rozanolixizumab op gen- en eiwitexpressie, en het verkennen van de relatie tussen DNA, RNA, eiwit en de metaboliet biomarkers en de oorzaak van, progressie van en passende behandeling voor CIDP

Het beoordelen van het effect van rozanolixizumab op CIDP-specifieke auto-antilichaamniveaus

Het beoordelen van het effect van rozanolixizumab op vaccin antilichaamniveaus (influenza A en tetanus)

Onderzoeksopzet

CIDP01 is een fase 2, multicentrisch, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen en geblindeerde proefpersonen en onderzoekers met als primair doel het beoordelen van de klinische werkzaamheid van rozanolixizumab (UCB7665) als behandeling voor proefpersonen met chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP). De secundaire doelen zijn het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van rozanolixizumab als subcutane (sc) infusie bij proefpersonen met CIDP en het beoordelen van het effect van rozanolixizumab, gemeten a.d.h.v. de totale

immunoglobuline G (IgG) concentraties in serum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden gerandomiseerd naar 1 van de 2 behandelingsgroepen: rozanolixizumab 10 mg/kg sc of placebo sc in een verhouding van 1:1. Proefpersonen krijgen 12 wekelijkse doses onderzoeksgeneesmiddel. De maximale duur van het onderzoek per proefpersoon is ongeveer 28 weken (tot maximaal 40 weken), bestaande uit een screeningsperiode van 2 tot 5 weken, een 11 weken durende behandelingsperiode en een observatieperiode van 12 weken (tot maximaal 24 weken). Het onderzoek wordt uitgevoerd in ongeveer 24 centra over de hele wereld. Ongeveer 34 proefpersonen worden gerandomiseerd om ervoor te zorgen dat ten minste 30 proefpersonen te beoordelen zijn voor de primaire werkzaamheidsanalyse. Alle proefpersonen die de behandelingsperiode afronden (d.w.z. alle bezoeken afronden zonder recidief) krijgen de mogelijkheid om te starten met het open-label verlengingsonderzoek (Open-Label Extension, OLE), CIDP04, en behandeld te worden met rozanolixizumab. Als ze starten in het OLE zal bezoek 17 het laatste onderzoeksbezoek zijn in CIDP01. Als de proefpersonen willen onderzoeken of ze nog steeds een behandeling nodig hebben gaan ze door in de observatieperiode zonder de standaardbehandeling (d.w.z. Ig-behandeling; subcutane immunoglobuline [SCIg] en intraveneuze immunoglobuline [IVIg]). De proefpersonen hebben ook de mogelijkheid om direct terug te keren naar de standaardbehandeling voor de duur van de observatieperiode.

Inschatting van belasting en risico

De studiebelasting omvat:

Bezoeken aan onderzoeksarts: 21 visites

Bloedafname: 19 keer

Urineafname: 12 keer

Onderzoeksmiddel infusie (SC): 12 keer

X-Thorax: 1 keer

ECG: 11 keer

Lichamelijk onderzoek: 11 keer

Vragenlijsten over het vermogen om dagelijkse en sociale activiteiten uit te voeren, en over tekenen en symptomen van tuberculose.

De proefpersoon kan lichamelijk of psychisch ongemak ondervinden aan de bovengenoemde testen, procedures en vragenlijsten.

De proefpersoon kan mogelijk bijwerkingen krijgen van de studiemedicatie.

Contactpersonen

Publiek

UCB Biopharma SPRL

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
BE

Wetenschappelijk

UCB Biopharma SPRL

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
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)

- Proefpersoon is ≥ 18 jaar oud bij bezoek 1 (geschiktheidsonderzoek)
- Proefpersoon heeft een gedocumenteerde definitieve of waarschijnlijke diagnose van chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) volgens de criteria van de Europese Federatie van Neurologische Verenigingen (EFNS) / Perifere zenuwvereniging (PNS) 2010
- De patiënt heeft een immunoglobuline-afhankelijkheid bevestigd door klinisch onderzoek tijdens therapie of bij onderbreking of vermindering van therapie binnen 18 maanden voorafgaand aan screening en gedocumenteerd in de medische geschiedenis
- De patiënt heeft een stabiele dosering (niet meer dan $\pm 20\%$ afwijking) voor subcutane immunoglobuline (SCIg) of intraveneuze immunoglobuline (IVIg) en een

vast interval gedurende ten minste 4 maanden van elke behandeling

- Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om tijdens de studie en gedurende een periode van 3 maanden na hun laatste dosis IMP een zeer effectieve methode voor anticonceptie te gebruiken.
- Mannelijke proefpersonen met een partner in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om een condoom te gebruiken wanneer ze seksueel actief zijn tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de definitieve toediening van het IMP

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De proefpersoon heeft eerder een behandeling in dit onderzoek gehad of proefpersoon is eerder blootgesteld geweest aan rozanolixizumab.
- De proefpersoon heeft een huidige diagnose van type 1 of type 2 diabetes mellitus of heeft er een voorgeschiedenis van. En / of hemoglobine A1c-niveau > 6,0%
- Proefpersonen met bekende IgM-gemedieerde neuropathie.
- Klinisch of bekend bewijs van samenhangende systemische aandoeningen die kunnen leiden tot neuropathie of behandeling met middelen die kunnen leiden tot neuropathie.
- De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van klinisch relevante voortdurende chronische infecties.
- De proefpersoon heeft een familiale voorgeschiedenis van primaire immuundeficiëntie.
- De proefpersoon heeft een levend vaccin gekregen binnen 8 weken voorafgaand aan het baselinebezoek; of is van plan om een levend vaccin te krijgen in de loop van het onderzoek of binnen 7 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- De proefpersoon heeft een experimenteel biologisch middel gekregen in het kader van een klinisch onderzoek of daarbuiten, in de afgelopen 3 maanden of binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de baseline
- De proefpersoon is eerder behandeld geweest met rituximab, ofatumumab of ocrelizumab in de 6 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek of de proefpersoon is eerder behandeld met rituximab, ofatumumab of ocrelizumab in de 12 maanden voorafgaand aan de baseline en de B-cellen zijn niet binnen het normale bereik
- .- Een vrouwelijke proefpersoon die zwanger is of borstvoeding geeft

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-02-2020
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rozanolixizumab
Generieke naam:	Rozanolixizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2020
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	EUCTR2016-002411-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03861481
CCMO	NL61913.018.19