

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van KPL-301 bij reuscelarteritis te testen.

Gepubliceerd: 29-06-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primair: De primaire doelstelling van het onderzoek is de werkzaamheid te beoordelen van KPL-301 versus placebo, gelijktijdig toegediend met een steroïden-afbouwkuur van 26 weken, voor handhaving van blijvende remissie gedurende 26 weken bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49243

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KPL-301-C001

Aandoening

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Reuscelarteritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kiniksa Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Kiniksa Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: KPL-301, placebo-gecontroleerd, Reuscelarteritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot opvlamming gedurende 26 weken vanaf randomisatie tot eerste opvlamming die gebeurt tijdens de behandelperiode

Secundaire uitkomstmaten

- Aanhoudend remissiepercentage in week 26
- Percentage van proefpersonen die de afbouw van corticosteroiden hebben afgerond en normale BSE hebben in week 26.
- Percentage van proefpersonen die de afbouw van corticosteroiden hebben afgerond en normaal CRP hebben in week 26.
- Percentage van proefpersonen die de afbouw van corticosteroiden hebben afgerond en die geen tekenen/symptomen van RCA hebben en geen nieuwe of verergering van vasculitis door beeldvorming in week 26.
- Tijd tot verhoging van BSE in week 26
- Tijd tot verhoging van CRP in week 26
- Tijd tot tekenen/symptomen van RCA en geen nieuwe of verergering van vasculitis door beeldvorming in week 26
- Cumulatieve steroiden dosis op week 26 en aan het einde van de washout safety follow-up periode.
- Verandering in klinische RCA tests (inclusief NRS en FACIT) over de tijd
- Verandering in "quality-of-life" (EQ-5D en SF-26) over de tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reuscelarteriitis (RCA) is een ziekte die gekarakteriseerd is door ontsteking van bloedvaten en infiltratie van monocytën, macrofagen en de ophoping van reuscellen (meerkernige fusies van macrofagen) en heeft een grote onbeantwoorde medische noodzaak. Als RCA niet behandeld wordt (met lange termijn corticosteroïde behandeling of tocilizumab en corticosteroïde behandeling), kan leiden tot blindheid, aorta-aneurysma en/of de dood. Granulocyt-macrofaag groeifactor (GM-CSF) is een belangrijke groeifactor voor veel van de belangrijkste ontstekingsceltypes op de plek van de vasculaire laesie (macrofagen, monocytën en reuscellen en ook GM-CSF is in hoge concentratie te vinden op de beschadigde plek in de vaatwand). Deze data geeft een sterke rationale voor het antagoniseren van de signaalpathway in RCA. Mavrilimumab (ook bekend als KPL-301 voor deze studie, of eerder bekend als CAM-3001) is een volledig menselijk, monokonaal antilichaam dat de biologische activiteit van GM-CSF antagoniseert door te binden aan de receptor alfa subunit (GM-CSFR*) en daarmee de downstream signalering voorkomt. KPL-301 is bestudeerd in 500 patiënten met reumatoïde artritis (RA) en heeft recent het primaire eindpunt bereikt in een fase 2b studie bij patiënten met deze ziekte en heeft een veiligheidsprofiel die goed getolereerd wordt. KPL-301 kan een behandelingsoptie bieden bij ziektes met een hoge onbeantwoorde noodzaak, waar een sterk mechanistische rationale is om sleutelceltypes te moduleren bij ziektes waar GM-CSF signalering kritisch is voor het functioneren (bv. monocytën, macrofagen en granulocytën).

Doel van het onderzoek

Primair:

De primaire doelstelling van het onderzoek is de werkzaamheid te beoordelen van KPL-301 versus placebo, gelijktijdig toegediend met een steroïden-afbouwkuur van 26 weken, voor handhaving van blijvende remissie gedurende 26 weken bij proefpersonen met nieuwe of recidiverende/refractaire reuscelarteritis (RCA).

Secundair:

De secundaire doelstellingen van het onderzoek, bij proefpersonen met nieuwe en recidiverende/refractaire RCA, zijn:

- a) Beoordelen van het effect van KPL-301 versus placebo op cumulatieve corticosteroïddosering.
- b) Beoordelen van het effect van KPL-301 versus placebo op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL).
- c) Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van KPL-301.
- d) Beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van KPL-301.

Verkenkend:

De verkennende doelstellingen van het onderzoek zijn:

- a) Beoordelen van het effect van KPL-301 versus placebo op vaatwandontsteking in biopt (bij instemmende proefpersonen) of bij beeldvorming.
- b) Beoordelen van het verband tussen farmacodynamische (PD) biomarkers in het bloed en klinische responsbeoordelingen.

Onderzoeksopzet

In dit gerandomiseerde, placebogecontroleerde *proof of concept* (POC) fase 2-onderzoek worden de werkzaamheid en veiligheid van KPL-301, gelijktijdig toegediend met een corticosteroïden-afbouwkuur van 26 weken, bij patiënten met RCA beoordeeld. Het onderzoek zal bestaan uit een screeningsperiode (van maximaal 6 weken), een dubbelblinde placebogecontroleerde periode waarin de proefpersonen geblindeerd KPL-301 of placebo krijgen, een corticosteroïden-afbouwkuur van 26 weken en een Washout Safety Follow-up periode van 12 weken hebben gedurende welke proefpersonen zullen stoppen met geblindeerde KPL-301 en placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De gestratificeerde geschikte proefpersonen beginnen met de dubbelblinde behandelperiode na randomisatie in een verhouding van 3:2 voor geblindeerde behandeling met KPL-301 150 mg of placebo om de week (elke 2 weken) subcutaan (SC) toegediend. Alle proefpersonen volgen ook een ongeblindeerde orale prednison-afbouwkuur van 26 weken overeenkomstig een gestandaardiseerd afbouwprotocol.

Inschatting van belasting en risico

KPL -301

- * Risico op allergische reactie, mogelijk gepaard met lage bloeddruk, verlies van het bewustzijn, koorts, hoofdpijn en een piepende ademhaling. Er is een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt (anaphylaxis). Minder ernstige allergische reacties zijn huiduitslag met of zonder jeuk en zwelling.
- * Risico op afwijkende bloedcellen: Een afname van het aantal neutrofielen kan het risico op infectie verhogen.
- * Risico op infectie
- * Risico op longziekte
- * Risico*s in verband met de voortplanting: De effecten van KPL-301 op de ongeboren foetus zijn bij mensen niet bekend.

Corticosteroïden

Corticosteroïden kunnen leiden tot een groot aantal bijwerkingen, zoals verhoogde bloeddruk, stemmingsveranderingen en verminderde weerstand tegen infectie. Langdurig gebruik van hoge doses corticosteroïden kan ook leiden tot

bijwerkingen zoals diabetes, maagzweren, cataracten (staar aan de ogen), of veranderingen in botten die veroorzaken dat ze breken.

Contactpersonen

Publiek

Kiniksa Pharmaceuticals

Hayden Ave 100
Lexington, Massachusetts 02421
US

Wetenschappelijk

Kiniksa Pharmaceuticals

Hayden Ave 100
Lexington, Massachusetts 02421
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)

chriftelijke geïnformeerde toestemming kunnen en willen geven en het onderzoeksprotocol kunnen en willen volgen

2. Leeftijd * 50 t/m 85 jaar

3. Diagnosestelling of nieuwe of recidiverende RCA geclassificeerd naar de volgende criteria:

Nieuw: Initiële RCA-diagnose in de 6 weken voor dag 0, gedefinieerd als:

- a) BSE volgens Westergren > 30 mm/uur of CRP ≥ 1 mg/dl
- b) EN aanwezigheid van ten minste een van de volgende omstandigheden:
 - i. Eenduidige craniale symptomen van RCA (nieuwe, gelokaliseerde hoofdpijn, gevoeligheid of pijn van de hoofdhuid of de arteria temporalis, ischemie-gerelateerd verlies van gezichtsvermogen of anders onverklaarde pijn in de mond of kaak bij kauwen)
 - ii. Eenduidige extracraniale symptomen van RCA, zoals claudicatie van de extremiteiten
 - iii. Symptomen van PMR, gedefinieerd als pijn in de schouder- en/of bekkengordel gepaard gaand met inflammatoire ochtendstijfheid
- c) EN aanwezigheid van ten minste een van de volgende omstandigheden:
 - i. TAB of echo waaruit kenmerken van RCA blijken
 - ii. Aanwijzingen voor vasculitis van de grote vaten door middel van angiografie of dwarsdoorsnedebeeldvorming zoals MRI, CT/CTA of PET-CT van de aorta of andere grote vaten

Recidiverend: RCA-diagnose > 6 weken voor dag 0 EN:

Actieve RCA in de 6 weken voorafgaand aan dag 0 gedefinieerd als klinische tekenen/symptomen zoals hierboven beschreven en BSE volgens Westergren > 30 mm/uur of CRP ≥ 1 mg/dl

Refractair, zonder remissie: Diagnose van RCA > 6 weken voor dag 0 EN

Geen remissie sinds diagnose van de ziekte overeenkomstig de klinische verwachtingen

m.a.w. Aanwezigheid van tekenen/symptomen zoals hierboven beschreven en Westergren BSE > 30 mm/uur of CRP ≥ 1 mg/dl binnen 6 weken na dag 0, 4. Remissie van RCA op of voor dag 0 (verdwijnen RCA-symptomen en CRP $< 1,0$ mg/dl of BSE < 20 mm in het eerste uur), zodanig dat de proefpersoon veilig kan deelnemen aan het onderzoek en de in het protocol gedefinieerde procedures, waaronder beginnen met een prednison-afbouwkuur met de in het protocol gedefinieerde startdosis (≥ 60 mg/dag)

5. Ontvangt op dag 0 maximaal 60 mg/dag oraal prednison, of kan dat op dag 0 ontvangen, voor de behandeling van RCA

6. Bij gebruik van methotrexaat (MTX) is oraal of parenteraal tot 25 mg/week bij screening toegestaan indien dit meer dan 6 weken voorafgaand aan dag 0 moet afgebouwd worden naar 0 voor dag 0.

7. Bereid om plaatjesremmers te gebruiken als de onderzoeker dat bepaalt

8. Bereid om te worden behandeld ter preventie van door corticosteroïden geïnduceerde osteopenie/osteoporose als de onderzoeker dat bepaalt

9. Vrouwelijke proefpersonen moeten:

- a) postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als ten minste 12 maanden sinds de laatste menstruatie (zonder alternatieve medische oorzaak), of b) permanent steriel zijn na gedocumenteerde hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie of tubaligatie of een mannelijke partner hebben met vasectomie bevestigd door de proefpersoon, of
- c) niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en indien seksueel actief

akkoord zijn gegaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode (d.w.z. hormonale anticonceptiemethoden die geassocieerd worden met remming van de ovulatie of een spiraaltje of hormoonspiraaltje of seksuele onthouding) vanaf het screeningsbezoek tot het laatste follow-up bezoek voor veiligheidscontrole op 84 ± 3 dagen vanaf het einde behandelingsbezoek.

10. Mannelijke proefpersonen moeten gedocumenteerde vasectomie hebben ondergaan of indien seksueel actief, moeten akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode met hun partner die kinderen kunnen krijgen (d.w.z. hormonale anticonceptiemethoden die geassocieerd worden met remming van de ovulatie of een spiraaltje of hormoonspiraaltje of seksuele onthouding) vanaf het screeningsbezoek tot het laatste follow-up bezoek voor veiligheidscontrole op 84 ± 3 dagen vanaf het einde behandelingsbezoek. Mannelijke proefpersonen moeten ermee instemmen geen sperma te doneren gedurende deze periode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria

1. Zware operatie in de 8 weken voor de screening of geplande zware operatie in de 12 maanden na randomisatie
2. Getransplanteerde organen (met uitzondering van hoornvliestransplantatie die meer dan 3 maanden voorafgaand aan randomisatie is uitgevoerd)
3. Ernstig ischemisch voorval, niet gerelateerd aan RCA in de 12 weken voorafgaand aan screening

Exclusies in verband met eerdere of gelijktijdige therapie

4. Gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek, met uitzondering van observationele onderzoeken
5. Eerdere behandeling met KPL-301
6. Behandeling met een niet-biologische experimentele therapie in de 4 weken of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, wat langer is, voorafgaand aan screening
7. Biologische therapieën met celdepletie (bijv. anti-CD20) in de 12 maanden voorafgaand aan dag 0; of eerdere behandeling met biologische therapieën zonder celdepletie (zoals middelen gericht tegen tumornecrosefactor [TNF], anakinra, middelen gericht tegen de interleukine [IL]-6 receptor [bijv. tocilizumab], of abatacept) in de 8 weken (of 5 halfwaardetijden, wat langer is) voorafgaand aan screening
8. Behandeling met alkylerende middelen in de 12 weken voorafgaand aan screening
9. Intramusculaire, intraveneuze corticosteroïden, intra-articulaire corticosteroiden in de 4 weken voorafgaand aan screening
10. Een levend (verzwakt) vaccin hebben gekregen in de 4 weken voorafgaand aan dag 0
11. Behandeling met hydroxychloroquine, cyclosporine A, azathioprine,

cyclophosphamide of mycofenolaatmofetil (MMF) in de 4 weken voorafgaand aan screening

In verband met medische voorgeschiedenis

12. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn, zwanger willen worden of borstvoeding geven

13. Iedere eventuele aandoening die naar de mening van de onderzoeker beoordeling van KPL-301 of interpretatie van de veiligheid van de proefpersoon zou belemmeren of de resultaten van het onderzoek zou verstoren

14. Bekende allergie of reactie in de voorgeschiedenis op een bestanddeel van KPL-301 of de placeboformulering of op een andere biologische therapie of prednison of een van de bestanddelen daarvan

15. Positieve (of 2 onbepaalde) QuantiFERON test resultaten.

16. Klinisch significante actieve infectie inclusief tekenen/symptomen die duiden op een infectie, een belangrijke recidiverende of chronische infectie (zoals positief getest zijn op antistoffen tegen het hepatitis C-virus) of een andere infectie-episode die ziekenhuisopname of behandeling met intraveneuze antibiotica vereiste in de 12 weken voorafgaand aan screening. Proefpersonen met een opportunistische infectie in de 6 maanden voorafgaand aan screening worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

17. Proefpersonen met een chronische actieve hepatitis B-infectie volgens onderstaande definitie worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

- * Positief getest op hepatitis B-oppervlakteantigeen

- * Positief getest op antistoffen tegen het hepatitis B-core-antigeen maar negatief getest op antistoffen tegen het oppervlakteantigeen

18. Proefpersonen met een hoog infectierisico (bijv. een erfelijke of verworven immunodeficiëntiestoornis zoals een bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus [hiv] in de voorgeschiedenis), een geïnfecteerde gewrichtsprothese in het verleden waarbij die prothese nog steeds aanwezig is, beenzweren, inwendige urinekatheter of persisterende of terugkerende borstkasinfecties

19. Kanker in de voorgaande 10 jaar - met uitzondering van behandeld en genezen verklaard basaal- en plaveiselcelcarcinoom van de huid of cervixcarcinoom in situ

20. Aanwijzingen voor een ademhalingsziekte die klinisch niet onder controle is. De onderzoeker moet de ademhalingsbeoordelingen van de proefpersonen (zoals röntgenbeelden van de borst en longfunctietesten) inclusief DLCO uitgevoerd tijdens de screening periode of binnen 12 weken voor dag 0 als resultaten van eerdere tests beschikbaar zijn. Beschikbare longfunctie- en DLCO tests moeten voor de uitgevoerde metingen waarden $\geq 60\%$ van voorspeld hebben gehad en geen ongecontroleerde longziekte. Het medicatieschema van een proefpersoon mag niet aanmerkelijk zijn geïntensiveerd om longziekte onder controle te krijgen in de 12 weken voorafgaand aan dag 0.

21. Chronische infecties aan de luchtwegen in de voorgeschiedenis

22. Congestief hartfalen of New York Heart Association klasse III of IV

23. Een van de volgende bevindingen bij de bloedonderzoeken tijdens de screening:

a) Aspartaattransaminase (ASAT) $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN)

- b) Alaninetransaminase (ALAT) > 2 × ULN
- c) Hemoglobine < 75 g/l
- d) Neutrofielen < 1,5 × 10⁹/l
- e) Creatinineklaring (CrCl) < 30 ml/min

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:	19-04-2019
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mavrilimumab
Generieke naam:	Mavrilimumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	predniSON
Generieke naam:	prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2018-001003-36-NL
CCMO	NL66162.028.18