

Een open-label, multicentrisch hoofdonderzoek met één behandelingsgroep ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van intraveneuze toediening van emapalumab, een anti-interferon-gamma (anti-IFNγ) monoklonale antistof bij patiënten met systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) of ziekte van Still met aanvang op volwassen leeftijd (AOSD) met ontwikkeling van macrofaagactivatiesyndroom/secundaire HLH (MAS/sHLH)

Gepubliceerd: 13-02-2018 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel van dit onderzoek is te beoordelen hoe veilig, doeltreffend en verdraagbaar meerdere infusen zijn van het experimentele onderzoeksgeneesmiddel emapalumab (de onderzoeksmedicatie) voor het beheersen van deze ziekte en ook ter controle van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50760

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NI-0501-06

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

complicatie van systemische jeveniele idiopathische artitis (sJIA) of de ziekte van Still met aanvang op volwassen leeftijd, macrofaagactivatiesyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Swedish Orphan Biovitrum AG

Overige ondersteuning: Sobi AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: emapalumab, MAS, Open-Label

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

- PK-profiel van emapalumab.
- Concentraties van circulerend vrij IFN γ (vóór de dosis) en totaal IFN γ (vrij IFN γ + gebonden aan emapalumab) na starten met emapalumab.
- Concentraties van de belangrijkste IFN γ -geïnduceerde chemokinen (CXCL9, CXCL10).
- Correlatie tussen chemokinenconcentraties (CXCL9, CXCL10) en concentraties vrij emapalumab, vrij IFN γ (vóór de dosis) en totaal IFN γ (verkennde analyse).

- Correlatie van chemokinen- en totale IFN γ -concentraties, en laboratoriumparameters van de ernst van MAS, bv. ferritine, plaatjestelling, LFT's (verkennde analyse).
- Concentraties van andere potentiële ziektebiomarkers (bv. sCD25, sCD163, IL-10, IL-6, IL-18, TNF α).
- Concentraties (indien aanwezig) van circulerende antilichamen tegen emapalumab om de immunogeniciteit te bepalen (ADA).

In het bijzonder gebaseerd op:

- concentraties circulerend emapalumab
- concentraties totaal IFN γ
- concentraties van de belangrijkste IFN γ -geïnduceerde chemokinen (namelijk CXCL9 en CXCL10).

Er zal een PK/PD-model worden gebruikt om te bevestigen dat het voorgestelde dosisschema adequaat is in verband met de IFN γ -productie bij deze patiëntenpopulatie.

Veiligheid

De verdraagbaarheid en veiligheid van behandeling met emapalumab zal als volgt worden beoordeeld:

- Incidentie, ernst, causaliteit en uitkomsten van bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige), met bijzonder aandacht voor infecties.
- Evolutie van laboratoriumparameters, in het bijzonder volledige bloedtelling, leverfunctietests, inflammatoire markers (ferritine en CRP) en coagulatieparameters.
- Het aantal patiënten dat teruggetrokken is uit het onderzoek als gevolg van

veiligheidsredenen.

Werkzaamheid

Beoordeling van de werkzaamheid van emapalumab bij deze patiëntenpopulatie zal worden gebaseerd op de volgende variabelen:

- Het aantal patiënten dat MAS-remissie bereikt tegen week 8 na het starten met de behandeling met emapalumab.
- Tijd tot MAS-remissie.
- Het aantal patiënten bij wie glucocorticoïden op welk moment dan ook tijdens het onderzoek kunnen worden afgebouwd i) naar dezelfde (of lagere) dosis die werd toegediend vóór het optreden van MAS (bij die patiënten die al werden behandeld voor de onderliggende aandoening) of ii) met 50% (of minder) van de dosis toegediend bij het starten van de behandeling met emapalumab (bij die patiënten met MAS bij het aanvang van de aandoening).
- Tijd tot afbouwen van glucocorticoïden (zoals hierboven beschreven).
- Overlevingsduur.
- Het aantal patiënten dat teruggetrokken is uit het onderzoek als gevolg van een gebrek aan werkzaamheid.

Secundaire uitkomstmaten

- Alle onderzoeksvariabelen worden beschouwd als verkennend in dit onderzoek.

Er is geen hiërarchie van de eindpunten gespecificeerd omdat de doelstelling van dit hoofdonderzoek het verzamelen en analyseren van gegevens is om te bevestigen dat het voorgestelde dosisschema adequaat is voor deze patiëntenpopulatie. De statistische methoden zullen zich daarom concentreren op het samenvatten van de verzamelde gegevens aan de hand van beschrijvende

statistiek en met gepast grafische voorstellingen.

- Voor binaire eindpunten (MAS-remissie tegen week 8, aantal patiënten die glucocorticoiden afbouwen, aantal patiënten die de behandeling stopzetten als gevolg van een gebrek aan werkzaamheid), worden de 95% betrouwbaarheidsintervallen proportioneel berekend.
- Voor de eindpunten van tijd tot voorval (tijd tot MAS-remissie, tijd tot bereiken van afbouw van glucocorticoiden en tijd tot overlijden) zullen er Kaplan-Meier-levenstabellen worden berekend en er zullen beschrijvende statistieken, zoals medianen en proporties voorvalvrij op verschillende tijdstippen, worden berekend en gepresenteerd. Waar mogelijk zullen er 95% betrouwbaarheidsintervallen worden berekend.
- Gegevens over de veiligheid zullen worden vermeld en samengevat aan de hand van beschrijvende statistiek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De aandoening, MAS, is een ziekte waarbij er een onevenredige vermenigvuldiging en activatie plaatsvindt van enkele cellen die verantwoordelijk zijn voor het regelen van de verdedigingsmechanismen van het lichaam (het immuunsysteem). Hoewel ze in grote aantallen aanwezig zijn, zijn deze specifieke cellen niet in staat om microben en virussen onschadelijk te maken, maar produceren ze wel grote aantallen moleculen die overmatige ontstekingen in het lichaam veroorzaken. Dit kan ernstige schade veroorzaken aan de weefsels en organen en het kan zelfs levensbedreigend zijn. Om deze ernstige ontsteking te bestrijden, zijn een dringende en agressieve behandeling en continu medisch toezicht vereist.

Het experimentele onderzoeksgeneesmiddel emapalumab is ontwikkeld door Sobi AG, een biotechnologiebedrijf. Het onderzoeksgeneesmiddel is een eiwit dat vergelijkbaar is met andere eiwitten die het lichaam produceert om vreemde

stoffen of infecties te bestrijden.

Emapalumab is geselecteerd omdat het een eiwit, het zogenaamde interferon-gamma-eiwit (IFN γ), deactiveert. Er wordt aangenomen dat dit eiwit verantwoordelijk is voor ontstekingen en weefselschade bij MAS-patiënten. Door het neutraliseren van IFN γ is het mogelijk dat de ontsteking in het lichaam kan worden gestopt, waardoor de orgaanbeschadiging wordt gestopt en het lichaam weer gezonder wordt.

Emapalumab is al toegediend aan 14 gezonde volwassenen en meer dan 30 kinderen, tot een dosis van 10 mg/kg in sommige patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te beoordelen hoe veilig, doeltreffend en verdraagbaar meerdere infusen zijn van het experimentele onderzoeksgeneesmiddel emapalumab (de onderzoeksmedicatie) voor het beheersen van deze ziekte en ook ter controle van de concentraties emapalumab in het bloed en de snelheid waarmee het geneesmiddel het lichaam verlaat. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend in combinatie met een steroïde (bijv. methylprednisolon). Dit onderzoek heeft een optioneel gedeelte voor genetisch onderzoek.

De hoofddoelstellingen van het onderzoek zijn:

- Het beschrijven van het farmacokinetisch (PK) profiel van emapalumab.
- Het bevestigen van het voorgestelde dosisschema van emapalumab.
- Het beoordelen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van intraveneuze (i.v.) toedieningen van emapalumab.
- Het voorlopig beoordelen van de werkzaamheid van emapalumab.
- Het beoordelen van de concentraties relevante markers, zoals IFN γ en IFN γ -geïnduceerde chemokinen (CXCL9, CXCL10).
- Het beoordelen van andere potentiële ziektemarkers (bv. sCD25, sCD163, IL-10, IL-6, IL-18, TNF α).
- Het voorlopig beoordelen van de immunogeniciteit van emapalumab.

Onderzoeksopzet

- Interventioneel fase 2-onderzoek
- Open-label, internationaal, multicentrisch onderzoek met één behandelingsgroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

/

Inschatting van belasting en risico

Zolang het onderzoeksgeneesmiddel aanwezig is in het bloed, zijn er mogelijk risico's aan verbonden:

- Het is mogelijk dat er sneller dan normaal een infectie wordt opgelopen of dat een infectie uit het verleden terugkeert als gevolg van de werking van het onderzoeksgeneesmiddel op het immuunsysteem. Dit risico is reeds aanwezig als gevolg van deze aandoening en van sommige andere geneesmiddelen/behandelingen die eerder werden ontvangen of zullen ontvangen worden voor deze aandoening, wat ook het vermogen van het lichaam om infecties te bestrijden, kan verminderen. Om dit risico te minimaliseren, wordt er preventieve medicatie ontvangen zolang het onderzoeksgeneesmiddel meetbaar is in het lichaam. De onderzoeksarts controleert in het bijzonder op tekenen van infecties tijdens het verloop van het onderzoek.
- Het onderzoeksgeneesmiddel kan een verstorend effect hebben op vaccinaties. Het is belangrijk om het met de onderzoeksarts te bespreken als er vaccinaties nodig zijn zolang de activiteit van het onderzoeksgeneesmiddel emapalumab in het bloed kan worden gedetecteerd.
- Omdat het onderzoeksgeneesmiddel een eiwit is dat niet door het lichaam is geproduceerd, is het mogelijk dat het inbrengen ervan in de bloedsomloop ervoor zorgt dat er antistoffen tegen worden aangemaakt. Om te controleren of deze antistoffen zich tegen het onderzoeksgeneesmiddel keren, wordt op regelmatige tijdstippen tijdens het onderzoek een bloedonderzoek uitgevoerd.

Tijdens of kort na het infuus:

- Het onderzoeksgeneesmiddel kan een allergische reactie (bijv. uitslag) veroorzaken zoals elke andere op eiwitten gebaseerde medicatie. Deze reacties treden echter doorgaans op na de eerste infusen. Omdat er tijdens en na het infuus continu medisch toezicht is, wordt er onmiddellijk medische verzorging toegepast.
- Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend via een centrale lijn (een lang dun buisje die de onderzoeksarts in een ader in de borstkas plaatst via een inbrengpunt in de hals) om meerdere naaldprikken zoveel mogelijk te vermijden. Hiervoor wordt het gebied doorgaans plaatselijk verdoofd. De toediening van het onderzoeksgeneesmiddel duurt ongeveer 1 à 2 uur onder nauw toezicht van de onderzoeksarts.
- Lokale ontsteking op de plaats van het infuus als er geen centrale lijn wordt gebruikt: de symptomen kunnen warmte, roodheid, jeuk, blauwe plekken, zwelling en pijn op de plaats van de canule omvatten. Dit risico moet worden vermeden door zorgvuldige bewaking tijdens het infuus, iets wat voor dit onderzoek is gepland.

Omdat het onderzoeksgeneesmiddel een experimenteel geneesmiddel is, kunnen er bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn.

Zie bijlage E voor verdere informatie over de risico's van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Swedish Orphan Biovitrum AG

Ch. des Aulx 12
Plan-les-Ouates 1228
CH

Wetenschappelijk

Swedish Orphan Biovitrum AG

Ch. des Aulx 12
Plan-les-Ouates 1228
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten van beide geslachten 2. Bevestigde sJIA of sterk vermoeden van sJIA (volgens bijlage A in het protocol)., 3. AOSD patiënten; bevestigde AOSD diagnose volgens Yamaguchi criteria (Appendix E). 4. Diagnose van actieve MAS, bevestigd door de behandelende reumatoloog, waarbij het volgende is bepaald: Febriele patiënt met het volgende:

- Ferritine > 684 ng/ml
- en twee van volgende:
- Plaatjestelling $\leq 181 \times 10^9/l$
- AST-concentratie > 48 U/l
- Triglyceriden > 156 mg/dl
- Fibrinogeenconcentratie ≤ 360 mg/dl.

(Zie bijlage B), 5. De patiënt vertoont een ontoereikende respons op een behandeling met hoge doses i.v. glucocorticoïde toegediend gedurende minstens 3 dagen volgens de lokale standaardzorg (met inbegrip maar niet beperkt tot impulsen van 30 mg/kg methylprednisolon (mPDN) op 3 opeenvolgende dagen).

Een hoge dosis i.v. glucocorticoïde mag niet lager zijn dan 2 mg/kg/dag equivalent PDN in 2 opgedeelde doses (of tenminste 60 mg/dag bij patiënten van 30 kg of meer). In geval van snelle verergering van de toestand en/of

laboratoriumparameters van de patiënt, mag de inclusie gebeuren binnen minder dan 3 dagen vanaf het starten met de hoge dosis i.v. glucocorticoïden., 6.

Tocilizumab, TNF remmers en canakinumab, indien deze gebruikt worden, moeten worden gestopt voordat met emapalumab wordt gestart. 7. Geïnformeerde

toestemming verstrekt door de patiënt (zoals vereist door de lokale wetgeving) of door de wettelijke vertegenwoordiger(s) van de patiënt met de instemming van patiënten die wettelijk in staat zijn om deze te verstrekken, zoals van

toepassing., 6. Geaccepteerd hebben om een zwangerschap te vermijden wanneer de patiënt postpuberaal is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van vermoedelijke of bevestigde primaire HLH of HLH volgend op een neoplastische

ziekte. 2. Infecties met actieve mycobacteriën (typisch en atypisch),

Histoplasma Capsulatum, Shigella,

Salmonella, Campylobacter en Leishmania., 3. Klinisch vermoeden van

latente tuberculose., 4. Positieve serologie voor HIV-antilichamen., 5.

Aanwezigheid van maligniteit., 6. Patiënten met een andere gelijktijdige ziekte

of misvorming die een ernstige invloed heeft op de cardiovasculaire functie,

long-, CZS-, lever- of nierfunctie die, naar het oordeel van de onderzoeker,

een significante invloed kan hebben op de waarschijnlijkheid om te reageren op de behandeling en/of beoordeling van de veiligheid van emapalumab., 7.

Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergie voor een van de bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel., 8. Toediening van een BCG-vaccin binnen 12

weken voorafgaand aan de screening., 9. Ontvangst van een levend of levend

verzwakt vaccin (behalve BCG) binnen 6 weken voorafgaand aan de screening., 10.

Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2018
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Emapalumab
Generieke naam:	na

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2016-004223-23-NL
NCT03311854
NL61939.041.17

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 28-10-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

15-10-2021