

EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO GECONTROLEERD, MULTICENTER FASE III BASKETONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN FARMACODYNAMIEK VAN SATRALIZUMAB BIJ PROEFPERSONEN MET ANTI-N-METHYL-D- ASPARAGINEZUURRECEPTOR (NMDAR) OF ANTI-LEUCINE-RICH GLIOMA-INACTIVATED 1 (LGI-1) ENCEFALITIS

Gepubliceerd: 06-07-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504226-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van satralizumab in vergelijking met placebo in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51721

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WN43174 CIELO

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Hersenzenuwaandoeningen (excl. neoplasma's)

Synoniemen aandoening

hersenontsteking en encephalitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: auto-immuun-encefalitis, Fase III, LGI-1-encefalitis, NMDAR, Satralizumab (RO5333787)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid van satralizumab in vergelijking met placebo te evalueren op mate van invaliditeit en klinische ernst:

- Percentage deelnemers met verbetering van de mRS-score = of > 1 vanaf baseline en geen gebruik van reddingstherapie in week 24

Secundaire uitkomstmaten

A. Om de werkzaamheid van satralizumab te evalueren in vergelijking met placebo:

- Tijd tot verbetering van de mRS-score = of > 1 vanaf baseline zonder gebruik van reddingstherapie

- Tijd tot reddingstherapie
- Tijd tot aanvalsvrij (aanvalsvrij gedefinieerd als een stopzetting van
2 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO GECONTROLEERD, MULTICENTER FASE III BAS ...
25-05-2025

aanvallen gedurende ten minste 6 opeenvolgende weken) of stopzetting van status epilepticus zonder gebruik van reddingstherapie

- Verandering in CASE-score ten opzichte van baseline in week 24
- MOCA totale score in week 24
- RAVLT-score in week 24 (LGI1 AIE-cohort)
- mRS-score in week 24 (als gemeten op een 7-puntsschaal; NMDAR AIE cohort)

B. Om de veiligheid van satralizumab in vergelijking met placebo te evalueren:

- Incidentie, ernst en ernst van bijwerkingen, waarbij de ernst wordt bepaald volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute, versie 5.0
- Verandering ten opzichte van baseline in gerichte vitale functies, klinische laboratoriumtestresultaten, ECG-resultaten, gewicht, lengte (alleen < 18 jaar) en C-SSRS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie in hoofdstuk 2.2 een uitgebreidere beschrijving

Acute encefalitis is een zeldzame en invaliderende neurologische aandoening die zich bij patiënten van alle leeftijden ontwikkelt en zich presenteert als een snel progressieve encefalopathie als gevolg van hersenontsteking (Venkatesan et al. 2013). Auto-immuun encefalitis (AIE) omvat aandoeningen die verband houden met een identificeerbare etiologische oorzaak, meestal een tumor, en aandoeningen die als idiopathisch worden beschouwd.

Hoewel de meerderheid van de patiënten met een ziekte die positief is voor het celoppervlak, een stabiele toestand bereikt met de momenteel gebruikte behandelingsopties, zijn er tot op heden geen prospectieve, gerandomiseerde

onderzoeken in deze populatie gerapporteerd en worden alle therapieën gebruikt op basis van anekdotisch bewijs. Er zijn verschillende beperkingen van toepassing op het huidige AIE-behandelingsparadigma die de resterende kritieke on vervulde behoeften benadrukken voor behandelingen met snelle en aangetoonde effecten op de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn. Zo reageren niet alle patiënten op deze medicijnen en blijven er tekortkomingen bestaan, waaronder cognitieve stoornissen, onvoldoende oplossing van aanvallen, afhankelijkheid van hooggedoseerde corticosteroïden en een behoefte aan duurzame, sneller werkende middelen. Er is dringend behoefte aan prospectief gegenereerd bewijs in AIE om de behandelingskeuze te begeleiden om zowel acute als langetermijneffecten van deze zeldzame neurologische aandoening aan te pakken.

Satralizumab is een gerecycleerd, gehumaniseerd, anti-IL-6-receptor (IL-6R) monoklonaal antilichaam.

Gezien de pathologische relevantie van auto-antilichamen en pro-inflammatoire T-cellen bij AIE, wordt verwacht dat IL-6-remming door satralizumab de immuunmechanismen dempt die ten grondslag liggen aan het klinische fenotype van AIE.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504226-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van satralizumab in vergelijking met placebo in elk van de volgende cohorten:

- NMDAR auto-immuun encefalitis (AIE) cohort: volwassenen en adolescenten (12-16) met definitieve of waarschijnlijke NMDAR encefalitis
- LGI1 AIE cohort: volwassenen met LGI1 encefalitis

Onderzoeksopzet

Dit fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek is ontworpen om de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van satralizumab te evalueren in vergelijking met placebo voor de behandeling van NMDAR-encefalitis en LGI1-encefalitis. Voor werkzaamheidsanalyses zullen de NMDAR AIE- en LGI1 AIE-cohorten als afzonderlijke populaties worden behandeld in een basket onderzoeksdesign. c Dit onderzoek zal een screeningsperiode van maximaal 28 dagen omvatten, gedurende welke de geschiktheid van patiënten voor deelname aan het onderzoek zal worden geëvalueerd. De screening wordt gevolgd door:

- Deel 1: een dubbelblinde behandelingsperiode van 52 weken
- Deel 2: een optionele extensieperiode van ongeveer 2 jaar vanaf het moment dat de laatste deelnemer de extensieperiode ingaat of totdat commerciële

satralizumab beschikbaar is voor de behandeling van AIE

Een farmacokinetische (PK) tussentijdse analyse zal worden uitgevoerd zodra ongeveer 30 deelnemers in beide cohorten (waaronder ongeveer 15 deelnemers die satralizumab kregen) minimaal 8 weken onderzoeksbehandeling hebben gekregen, om te bevestigen dat de streefconcentraties zijn bereikt.

De totale duur van het onderzoek voor elk individu zal naar verwachting ongeveer 3 tot 5 jaar bedragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens deel 1 worden deelnemers willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 om placebo of 60 mg, 120 mg of 180 mg satralizumab te krijgen, afhankelijk van het gewicht, in elk van de NMDAR AIE- en LGI1 AIE-cohorten. In deel 2 wordt de deelnemers gevraagd om te kiezen uit een van de volgende opties: • Optie 1: doorgaan met gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeksmiddel • Optie 2: start open label satralizumab op basis van lichaamsgewicht, zoals hierboven beschreven. Om de blinding van de behandelingstoewijzing tijdens deel 1 te behouden, zal het volgende gebeuren: Deelnemers die placebo kregen tijdens deel 1 en ervoor kiezen om een open-label behandeling in deel 2 te starten, krijgen satralizumab SC in week 0, 2, 4 en daarna elke 4 weken (Q4W). Deelnemers die satralizumab kregen tijdens deel 1 en ervoor kiezen om een open-label behandeling te starten, zullen satralizumab SC Q4W in deel 2 blijven ontvangen, met een dosis placebo toegediend in extensie week 2 om de blinding van de behandelingstoewijzing tijdens deel 1 te behouden. • Optie 3: stop de onderzoeksbehandeling en ga door met vervolgccontrole

Inschatting van belasting en risico

Alle momenteel beschikbare behandelingsopties voor AIE (inclusief hoge doses corticosteroïden en cyclofosfamide) brengen aanzienlijke potentiële veiligheidsrisico's met zich mee. Er is geen bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken om behandelingsbeslissingen te ondersteunen. Bovendien reageren niet alle patiënten op momenteel gebruikte medicijnen en blijven er tekortkomingen bestaan, waaronder cognitieve tekorten, onvoldoende oplossing van aanvallen, afhankelijkheid van hoge doses corticosteroïden en een behoefte aan duurzame, sneller werkende middelen.

Het voorgestelde onderzoek met satralizumab zal deze on vervulde behoeften aanpakken en de werkzaamheid van satralizumab vaststellen bij patiënten met NMDAR of LGI1 encefalitis. Rekening houdend met het potentieel voor werkzaamheid bij patiënten waarvoor geen goedgekeurd geneesmiddel bestaat, het veiligheidsprofiel voor satralizumab en de risicobeperkende maatregelen voor het onderzoek, wordt verwacht dat de baten/risicoverhouding aanvaardbaar zal zijn voor satralizumab bij de behandeling van zowel NMDAR- als LGI1-encefalitis.

Raadpleeg Appendix 6 van het protocol voor informatie over verwachte risico's

voor satralizumab en risicobeperkende maatregelen, waaronder richtlijnen voor het management van bijwerkingen in verband met satralizumab.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446AA
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria voor alle deelnemers:

- die in staat zijn om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven

6 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO GECONTROLEERD, MULTICENTER FASE III BAS ...

25-05-2025

- Redelijke uitsluiting van tumor of maligniteit vóór baselinebezoek (randomisatie)
- Begin van AIE-symptomen, < 9 maanden vóór randomisatie
- Voldoen aan de definitie van "New Onset" of "Incomplete Responder" AIE
- * een stabiele (gedurende ten minste 24 uur) mRS-score + of > 2, gemeten bij baseline
- * zijn eerste acute eerstelijns therapie ontvangen binnen 6 weken voorafgaand aan randomisatie (baselinebezoek)
- * geen eerdere behandeling met rituximab of andere IST's ontvangen (bijv. cyclofosfamide, mycophenolaatmofetil, methotrexaat, ciclosporine, tacrolimus, azathioprine) of tocilizumab voor AIE
- Incomplete Responder: defined as a participant with NMDAR or LGI1 AIE who satisfies the following criteria:
 - * Has a stable (for at least 24 hours) mRS score = or > 2, measured at baseline
 - * Has received their first acute first-line therapy more than 6 weeks prior to randomization (baseline visit).
 - * Has received immunotherapy beyond their first acute first-line therapy course.
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: afspraak om abstinente te blijven of gebruik adequate anticonceptie tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis satralizumab of placebo

Aanvullende inclusiecriteria voor het NMDAR AIE-cohort. Naast de criteria die zijn uiteengezet in paragraaf 5.1.1, komen deelnemers alleen in aanmerking voor opname in het NMDAR AIE-cohort als alle volgende criteria van toepassing zijn:

- Leeftijd, > 12 jaar op het moment van ondertekening van informed consent form
- getekend ICF
- Diagnose van waarschijnlijke of definitieve NMDAR-encefalitis

Aanvullende inclusiecriteria voor het LGI1 AIE-cohort. Naast de criteria die zijn uiteengezet in paragraaf 5.1.1, komen deelnemers alleen in aanmerking voor opname in het LGI1 AIE-cohort als alle volgende criteria van toepassing zijn:

- Leeftijd, > 18 jaar op het moment van ondertekening van informed consent form
- getekend ICF
- diagnose van LGI1-encefalitis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elk onbehandeld teratoom of thymoom bij baselinebezoek (randomisatie). Teratoom of thymoom gedetecteerd vóór of tijdens de screeningperiode is toegestaan **indien genezen na behandeling (meestal chirurgische verwijdering) met 1 week voorafgaand aan baseline
- Voorgeschiedenis van carcinoom of maligniteit, tenzij genezen geacht door

adequate behandeling

zonder bewijs van recidief gedurende = en >5 jaar vóór screening (behalve basaalcel- en

plaveiselcelcarcinomen van de huid, of in situ carcinoom van de cervix uteri die volledig zijn uitgesneden en genezen)

-Voor patiënten met NMDAR AIE, voorgeschiedenis van negatief anti-NMDAR-antilichaam in CSF

met behulp van een celgebaseerde test binnen 9 maanden na het begin van de symptomen

-Historisch bekende positiviteit voor een intracellulair antigeen met een hoge kankerassociatie

(bijv. anti-Hu, anti- Ma2, anti-CRMP5, anti-Yo, anti-amphiphysine, AMPA, mGluR5 en GABAB) of GAD-65

-Historisch bekende positiviteit voor alle neuronale antilichamen op het celoppervlak anders dan

NMDAR en LGI1 (bijv. caspr2, IgLON5, DPPX, GABAA en neurexin-3α)

-Bevestigde paraneoplastische encefalitis

-Bevestigde demyeliniserende ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel (bijv.

multiple sclerose, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie)

-Alternatieve oorzaken van geassocieerde symptomen, waaronder infecties van het centrale zenuwstelsel septische encefalopathie, metabole encefalopathie, epileptische stoornissen, mitochondriale ziekte, syndroom van Klein-Levin, ziekte van Creutzfeldt-Jakob, reumatologische stoornissen, syndroom van Reyes of aangeboren stofwisselingsstoornissen

-Voorgeschiedenis van herpes simplex-virus encefalitis in de afgelopen 24 weken

-Elke eerdere/gelijktijdige behandeling met IL-6-remmende therapie (bijv. tocilizumab),

alemtuzumab, bestraling van het hele lichaam of beenmergtransplantatie

-Elke eerdere behandeling met anti-CD19-antilichaam, complementremmers, neonatale Fc

receptorantagonisten, anti- α B-lymfocytstimulator monoklonaal antilichaam (bijv. belimumab)

-Elke eerdere behandeling met T-celdepletietherapieën, cladribine of mitoxantron

-Behandeling met oraal cyclofosfamide binnen 1 jaar voorafgaand aan baseline

-Behandeling met een onderzoeksmiddel (inclusief bortezomib) binnen 24 weken voorafgaand

aan screening (of binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel; welke langer is)

-Gelijktijdig gebruik van meer dan één IST (bijv. azathioprine, mycofenolaatmofetil of IV cyclofosfamide) als achtergrondtherapie. De combinatie van een OCS met een ander toegestaan **IST-medicijn is toegestaan.

-Contra-indicatie voor alle volgende reddingsbehandelingen: rituximab, IVIG, hooggedoseerde

corticosteroïden of IV-cyclofosfamide

-Elke chirurgische ingreep, behalve laparoscopische chirurgie of kleine

operaties (gedefinieerd als procedures waarbij alleen lokale anesthesie of sedatie bij bewustzijn nodig is, dwz geen algemene neuraxiale of regionale anesthesie, en worden uitgevoerd op ambulante/ poliklinische basis; bijv. teennagelchirurgie, chirurgische excisie van moedervlekken, trekken van verstandskies), binnen 4 weken voorafgaand aan baseline, met uitzondering van chirurgie voor verwijdering van thymoom of teratoom

- Geplande chirurgische ingreep (behalve kleine operaties) tijdens het onderzoek
- Bewijs van progressieve multifocale leuko-encefalopathie
- Bewijs van ernstige ongecontroleerde bijkomende ziekten die deelname van de patiënt kunnen uitsluiten, zoals andere aandoeningen van het zenuwstelsel, hart- en vaatziekten, hematologische/ hematopoëse-ziekte, ademhalingsziekte, spierziekte, endocriene ziekte, nier-/urologische ziekte, en ziekte van het spijsverteringsstelsel
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie, inclusief HIV-infectie
- Actieve of aanwezigheid van terugkerende bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële infectie of andere infectie (exclusief schimmelinfectie van nagelbedden of tandcariës) bij baseline
- Infectie waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met IV-anti-infectiemiddelen nodig is binnen 4 weken voorafgaand tot baselinebezoek
- Positieve hepatitis B-test (HBV) bij screening (gedefinieerd als een van de volgende):
 - Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg)
 - Positief totaal hepatitis B-kernantilichaam (totaal HBcAb) bevestigd door een positieve viral DNA-polymerasekettingreactie test
- Positieve hepatitis C (HCV)-test bij screening (gedefinieerd als positief HCV-antilichaam en detecteerbaar HCV-RNA)
- Deelnemers met positief HCV-antilichaam en niet-detecteerbaar HCV-RNA 12 weken na voltooiing van de HCV-behandeling komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.
- Bewijs van latente of actieve tuberculose (tbc) (exclusief patiënten die chemoprofylaxe krijgen voor latente tbc-infectie)
- Als een patiënt positief is voor latente tbc, moet de patiënt worden behandeld met geschikte antimycobacteriële therapie gedurende ten minste 4 weken voordat de onderzoeks behandelingadministratie. Raadpleeg Bijlage 10 voor details over tbc-screening en -behandeling.
- Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen 1 jaar voorafgaand aan baseline
- Voorgeschiedenis van diverticulitis of gelijktijdige ernstige gastro-intestinale (GI) stoornissen (zoals symptomatische diverticulose) die, naar de mening van de onderzoeker, kunnen

9 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO GECONTROLEERD, MULTICENTER FASE III BAS ...

25-05-2025

leiden tot een verhoogd risico op complicaties zoals GI-perforatie

- Ontvangst van levend of levend verzwakt vaccin binnen 6 weken voorafgaand aan het baselinebezoek
- Geschiedenis van bloeddonatie (1 eenheid of meer), plasmadonatie of bloedplaatjesdonatie binnen 90 dagen voorafgaand aan screening
- Geschiedenis van ernstige allergische reactie op een biologisch agens (bijv. shock, anafylactische reacties)
- Actieve zelfmoordgedachten binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, of voorgeschiedenis van zelfmoordpoging binnen 3 jaar voorafgaand aan screening
- Elke ernstige medische aandoening of afwijking in klinische laboratoriumtests die, naar het oordeel van de onderzoeker, veilige deelname aan en voltooiing van het onderzoek uitsluit
- Zwanger of borstvoeding geeft, of van plan bent zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatief serumzwangerschapstestresultaat hebben bij screening en een negatieve urinepeilstokzwangerschapstest voordat de onderzoeksbehandeling start
- certain labvalues (see protocol sectie 5.2)

Als een nieuwe test wordt uitgevoerd, bepaalt de laatst verkregen waarde of de patiënt in aanmerking komt voor randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

10 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO GECONTROLEERD, MULTICENTER FASE III BAS ...
25-05-2025

(Verwachte) startdatum: 12-12-2022
Aantal proefpersonen: 6
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Satralizumab
Generieke naam: Enspryng
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-03-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-05-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2023-504226-18-00
EudraCT	EUCTR2021-002395-39-NL
CCMO	NL80647.078.22