

Een open label, multicenter , fase II-onderzoek met een enkele groep ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van imlifidase (IdeS) bij patiënten met guillain barrésyndroom (GBS) in vergelijking met gematchte controlepatiënten

Gepubliceerd: 08-07-2019 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

De doelstellingen van dit onderzoek zijn: • Het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid van imlifidase in combinatie met standaard IVIg therapie bij proefpersonen met GBS • Het beoordelen van de farmacokinetiek van imlifidase • Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52611

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek van imlifidase bij patiënten met het Guillain-Barré-syndroom

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

guillain barrésyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hansa Biopharma AB

Overige ondersteuning: Hansa Biopharma AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GBS, guillain barrésyndroom, imlifidase

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Eindpunten

- Het type, de frequentie en de intensiteit van bijwerkingen (adverse events, AE's) / ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's) en de verandering vanaf de uitgangssituatie in parameters van klinische laboratoriumonderzoeken, vitale functies en elektrocardiogrammen (ECG's);

Secundaire uitkomstmaten

de werkzaamheid beoordeeld door:

- Het aantal proefpersonen met een verbetering van één of meer graden in uitkomst voor disability (op de GBS/DS zespuntenschaal voor disability) na verloop van tijd;
- De proportie proefpersonen met een verbetering van twee of meer graden in uitkomst voor disability (op de GBS/DS-zespuntenschaal) na verloop van tijd;
- De proportie proefpersonen met een verbetering van drie of meer graden in

uitkomst voor disability (op de GBS/DS-zespuntenschaal) na verloop van tijd

- Verandering in DBS DS na verloop van tijd
- Het aantal proefpersonen dat in staat is zonder hulp te lopen (GBS/DS ≤ 2)

na verloop van tijd;

- De tijd tot verbetering met tenminste één, twee en drie graden op de GBS/DS
- De tijd tot het zelfstandig lopen (GBS/DS ≤ 2)
- De tijd tot het rennen (GBS/DS ≤ 1)
- Het aantal proefpersonen die GBS/DS ≤ 1 bereiken voor week 26
- Het aantal proefpersonen met een verhoging van baseline in R ODS-schaal met tenminste 6 punten op de percentielscore na verloop van tijd
- Het aantal proefpersonen met alle R ODS items boven 0 in week 26
- Het aantal proefpersonen die ademhalingsondersteuning nodig hebben (GBS/DS 5)
- Aantal dagen beademing
- Aantal dagen opname in een ICU
- Veranderingen in de MRC-somscore na verloop van tijd
- De farmacokinetische (PK) parameters Cmax, oppervlakte onder de curve (AUC), tmax, t*, V en klaring (CL) van imlifidase;
- Het farmacodynamisch effect op IgG na toediening van imlifidase;
- Het farmacodynamisch effect op vastgestelde autoantistoffen na toediening van imlifidase;
- De aanwezigheid van antilichamen tegen imlifidase (anti-drug antibodies, ADA's);
- De kwaliteit van leven bepaald aan de hand van de EurQol

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond en wetenschappelijke verantwoording voor het uitvoeren van dit onderzoek

Guillain barrésyndroom is een acute, verlamme, inflammatoire aandoening van het perifere zenuwstelsel die meestal wordt voorafgegaan door een infectie of andere immuunstimulatie waardoor er een aberrante auto-immuunreactie ontstaat die gericht is tegen de perifere zenuwen en hun wortels in het ruggenmerg. Het is de meest voorkomende oorzaak van acute neuromusculaire zwakte in de westerse wereld en kan op elke leeftijd voorkomen. GBS is een snel voortschrijdende ziekte die vaak leidt tot ernstige verlamming van armen en benen. De meeste patiënten met GBS hebben gevoelsstoornissen (tintelingen of gevoelloosheid of ataxie) en pijn, en sommige patiënten hebben last van dubbelzien of slikproblemen. GBS kan ook de ademhalingspijlen verlammen, wat tot opname op de ICU-afdeling en mechanische beademing leidt. De oorzaak van GBS bestaat vermoedelijk uit een inductie van autoantistoffen gericht tegen zenuwen, veroorzaakt door infecties die vaak voorafgaan aan het ontstaan van de ziekte. Na het ontstaan van de ziekte is de prognose van GBS patiënten zeer wisselend. Ondanks de moderne zorg is de mortaliteit 3-5%. Twee derde van de patiënten heeft ernstige symptomen waardoor zij niet in staat zijn zonder hulp te lopen, en 20-30% moet gedurende weken tot maanden mechanisch beademd worden. Bij GBS verergert de zwakte doorgaans snel en bij de meeste patiënten wordt het dieptepunt binnen 4 weken bereikt, hoewel bij veel patiënten de maximale uitval reeds binnen 2 weken wordt bereikt. Ook na herstel van de acute toestand is er bij veel patiënten sprake van langdurige complicaties en 20% is niet in staat om te lopen na 6 maanden.

Voor de behandeling van GBS worden zowel algemene medische zorg als immunologische therapie aanbevolen. Ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de ademhalingsfunctie door frequente metingen van de vitale capaciteit en andere klinische uitkomsten, zijn noodzakelijk om complicaties te voorkomen of te behandelen. Intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) en plasma-uitwisseling (plasma exchange, PE) zijn de twee belangrijkste behandelingsopties die erop gericht zijn de autoreactieve humorale immuunrespons te verzwakken. Een beoordelingsonderzoek uitgevoerd in 2014 heeft aangetoond dat IVIg en PE even doeltreffend zijn voor de behandeling van GBS, en de frequentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen beide behandelingen. In tegenstelling tot vele andere neurologische aandoeningen die verband houden met een autoimmuunreactie reageren patiënten met GBS niet op corticosteroïden. Hoewel IVIg en PE doeltreffende behandelingen zijn voor GBS kennen veel patiënten nog steeds een ernstig ziektebeloop met restverschijnselen, waaronder

zwakte, sensorische symptomen, vermoeidheid en pijn. Bovendien blijven veel patiënten anderszins invalide of ernstig vermoeid. Drie tot 6 jaar na het ontstaan van de ziekte heeft de restschade als gevolg van GBS nog steeds een grote impact op de kwaliteit van leven en het vermogen om activiteiten uit te voeren.

Daarnaast varieert de klinische respons op IVIg van patiënt tot patiënt. Ongeveer 8-16% van de patiënten met GBS verslechtert na een standaardkuur met IVIg therapie, ook na een initiële verbetering. Bijgevolg bestaat er een grote medische behoefte aan een meer doeltreffende behandeling van patiënten met GBS, vooral voor patiënten met een ernstig ziektebeloop en een slechte prognose. Imlifidase is een immunoglobuline G-afbrekend enzym dat afkomstig is van *Streptococcus pyogenes* en dat met uiterste specificiteit de vier humane IgG subklassen splitst. Imlifidase splitst humaan IgG onder de zogenaamde 'hinge region' (het gebied waar het IgG zich vertakt), waardoor er één F(ab*)₂ fragment en één Fc-fragment ontstaat dat niet bindt aan Fc receptoren en het complement niet activeert.

Naast de veiligheid en de verdraagbaarheid is dit onderzoek opgezet om de werkzaamheid te bepalen van een intraveneuze dosis imlifidase bij proefpersonen met GBS door hun uitkomsten te vergelijken met gematchte proefpersonen met GBS uit de International GBS Outcome Study (IGOS). Ook de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) worden bepaald.

De hypothese is dat de vermindering van pathologische IgG antilichamen zich zou kunnen vertalen in een stopzetting van de progressie, een sneller herstel en minder ernstige ziekte in vergelijking met de standaardbehandeling.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid van imlifidase in combinatie met standaard IVIg therapie bij proefpersonen met GBS
- Het beoordelen van de farmacokinetiek van imlifidase
- Het beoordelen van het farmacodynamisch profiel van imlifidase
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van imlifidase
- Het beoordelen van de werkzaamheid van imlifidase bij proefpersonen met GBS
- Het beoordelen van de levenskwaliteit na behandeling met imlifidase bij proefpersonen met GBS
- Het beoordelen van het gebruik van middelen voor de gezondheidszorg na behandeling met imlifidase bij proefpersonen met GBS
- Het beoordelen van de bijdrage van een dosis imlifidase aan de eindresultaten met betrekking tot de ernst van de symptomen en de hersteltijd door een vergelijking met een extern gematcht cohort GBS proefpersonen
- Het beoordelen van het effect van imlifidase op verkennende biomarkers

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, multicenter, fase II-onderzoek met een enkele groep ter

beoordeling van imlifidase in combinatie met IVIg standaardzorg bij proefpersonen binnen 10 dagen na het ontstaan van GBS.

In het onderzoek worden ongeveer 30 proefpersonen met GBS opgenomen die in aanmerking komen voor IVIg therapie op basis van de huidige praktijk (d.w.z. GBS disability score > 3 op het moment van de screening voor deelname en binnen 10 dagen na het ontstaan van zwakte). Alle proefpersonen ontvangen imlifidase (dag 1) voorafgaand aan de IVIg standaardtherapie.

De gegevens van elke proefpersoon die aan dit onderzoek deelneemt, zullen, indien mogelijk, worden vergeleken met een gemaakte controlegroep uit de IGOS databank (International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study, ClinicalTrials.gov identificatienr.: NCT01582763). Indien een dergelijke vergelijkende studie mogelijk is, zullen details betreffende de vergelijking beschreven worden in een apart studie-protocol zonder interventie.

Er wordt een Safety Review Committee (SRC) opgericht ter beoordeling van de gegevens in verband met de veiligheid en de verdraagbaarheid. Deze commissie komt bijeen nadat de eerste proefpersoon bezoek 6 (dag 29) van het onderzoek heeft voltooid en vervolgens nadat 3, 7 en 12 proefpersonen bezoek 6 (dag 29) hebben voltooid. Een laatste SRC-vergadering vindt plaats aan het einde van het onderzoek. Wanneer zich tijdens het onderzoek een belangrijk veiligheidsprobleem stelt, wordt er zo snel mogelijk een SRC-vergadering gepland. De SRC bestaat uit 3 onafhankelijke artsen. Als er zich een probleem stelt dat bijkomende expertise vereist, worden er op ad-hocbasis ook interne en externe deskundigen uitgenodigd om de vergaderingen bij te wonen. Er wordt een werkprocedure voor de SRC opgesteld in een SRC-charter.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Imlifidase wordt verstrekt in de vorm van een gevriesdroogd poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, 11 mg per injectieflacon. Na reconstitutie met steriel water voor injectie bevat het concentraat 10 mg/ml imlifidase. Het concentraat wordt toegevoegd aan 50 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor infusie en toegediend als een infusie in een dosis van 0,25 mg/kg. IVIg is momenteel de standaardbehandeling en wordt op 5 opeenvolgende dagen toegediend in een dosis van 0,4 g/kg, beginnend op dag 3 en ten minste 48 uur na toediening van imlifidase en binnen 14 dagen na het ontstaan van zwakte.

Inschatting van belasting en risico

Onderzoeksmiddel

Imlifidase is een onderzoeksmiddel dat door de autoriteiten goedgekeurd is voor gebruik in patiënten met een nier transplantatie, maar nog niet is goedgekeurd voor deze ziekte.

Tot nu toe zijn in totaal meer dan 141 met imlifidase behandeld. Imlifidase is al eerder getest in twee onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en in acht voltooide onderzoeken bij patiënten met verschillende ziekten.

In totaal kregen 5 patiënten mogelijke allergische reacties of reacties op het

infuus. Dit risico wordt verminderd als vóór de behandeling met imlifidase een behandeling met een anti-allergiemiddel wordt gegeven.

Aangezien imlifidase alle IgGs verwijdt, is de kans op het ontstaan van infecties groter. Om deze kans te verkleinen, krijgt de patiënt gedurende 14 dagen antibiotica toegediend.

Ook kan het verlaagde IgG leiden tot een tijdelijk lagere bescherming van een vaccinatie, die tot 4 weken na behandeling met imlifidase kan aanhouden.

De risico's van imlifidase voor een embryo of foetus (ongeboren baby) in ontwikkeling zijn niet bekend. Daarom kunnen zwangere vrouwen of vrouwen die tijdens het onderzoek zwanger willen worden niet meedoen aan dit onderzoek. Aan vrouwen die zwanger kunnen worden vragen we een zwangerschapstest te doen voordat ze aan het onderzoek meedoen, om uit te sluiten dat zij zwanger zijn. Er kunnen ook bijwerkingen of risico's verbonden zijn aan imlifidase die we niet kunnen voorzien.

Anti-allergiemiddelen (methylprednisolon en antihistaminicum)

Voorafgaand aan het infuus met imlifidase krijgt de patiënt een lage dosis van een anti-allergiemiddel. Methylprednisolon kan een tijdelijke verhoging van de bloeddruk en hoofdpijn veroorzaken. Een antihistaminicum kan hoofdpijn of een droge mond veroorzaken.

Antibiotica

De patiënt wordt gevraagd om bij de arts naar de eventuele bijwerkingen van antibiotica te vragen, want die kunnen per antibioticum verschillen en zijn afhankelijk van de soort antibioticum die wordt gebruikt op de plaats waar de patiënt wordt behandeld.

IVIg - standaardzorg

Er is een zeer klein risico op anafylaxie (vernauwde keel) tijdens de infusie met IVIg. Bijwerkingen kunnen zijn: hoofdpijn, spierpijn, lage bloeddruk, misselijkheid en roodheid van het gelaat. Deze bijwerkingen kunnen gecorrigeerd worden door de infusiesnelheid te verlagen. Andere bijwerkingen zijn meningitis, huidreacties (met name eczeem), laag aantal witte bloedcellen en in zeer zeldzame gevallen voorvallen als gevolg van een bloedprop, zoals een beroerte of hartaanval.

Metingen

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Alles bij elkaar nemen we minder dan 500 ml bloed bij de patiënt af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Hansa Biopharma AB

Scheelevägen 22
Lund SE-223 63
SE

Wetenschappelijk

Hansa Biopharma AB

Scheelevägen 22
Lund SE-223 63
SE

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. ondertekend toestemmingsformulier verkregen vóór de uitvoering van onderzoeksgerelateerde procedures;
2. bereidheid en vermogen om het protocol na te leven;
3. man of vrouw van ≥ 18 jaar op het moment van screening;
4. GBS gediagnosticeerd op basis van de diagnostische criteria van het National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (Asbury and Cornblath, 1990, Ann Neurol. 1990;27 Suppl:S21-4.Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome);
5. het ontstaan van zwakte als gevolg van GBS vond niet meer dan 10 dagen voorafgaand aan de screening plaats;
6. onvermogen om > 10 meter te lopen zonder hulp (graad ≥ 3 op de

GBS/DS-schaal);

7. IVIg therapie wordt overwogen;

8. vrouwen die zwanger kunnen worden en die bereid en in staat zijn om ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de dag van behandeling tot ten minste 6 maanden na de toediening van imlifidase, indien er geen seksuele onthouding wordt toegepast. In het kader van dit onderzoek wordt een effectieve methode gedefinieerd als een methode met een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) bij consequent en correct gebruik;

9. mannen die bereid zijn een dubbele barrièremethode te gebruiken vanaf de dag van de behandeling tot ten minste 2 maanden na de toediening van imlifidase, indien er geen seksuele onthouding wordt toegepast.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. eerdere behandeling met imlifidase;

2. eerdere IVIg therapie binnen 28 dagen voorafgaand aan de behandeling met imlifidase;

3. proefpersonen die in aanmerking komen voor plasma-uitwisseling (PE) of die deze behandeling reeds ontvangen;

4. Vruchtbare vrouwen die niet bereid zijn om contraceptie te gebruiken vanaf het screeningbezoek tot ten minste 180 dagen na de imlifidase-dosering;

5. borstvoeding geven of zwanger zijn;

6. klinisch bewijs van een polyneuropathie met een andere oorzaak, bijv. diabetes mellitus (behalve lichte gevoelsstoornissen), alcoholisme, vitaminedeficiëntie of porfyrie;

7. Bekende zijn met selectieve IgA-deficiëntie;

8. Overgevoeligheid voor IVIg of voor één van de hulpstoffen;

9. immunosuppressieve therapie (bijv. azathioprine, cyclosporine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus, sirolimus of > 20 mg prednisolon per dag) in de afgelopen maand;

10. proefpersonen waarvan bekend is dat zij een ernstige, gelijktijdige aandoening hebben, bijv. maligniteit, ernstige cardiovasculaire aandoening of ernstig chronisch obstructief longlijden (COPD);

11. elke aandoening die naar mening van de onderzoeker het risico van de proefpersoon kan vergroten als gevolg van deelname aan het onderzoek of die de uitkomst van het onderzoek kan vertekenen;

12. bekend mentaal onvermogen of taalbarrières waardoor een goed begrip van de informatie met betrekking tot de geïnformeerde toestemming en de onderzoeksactiviteiten is uitgesloten;

13. proefpersonen met klinische tekenen van een actieve infectiezie;

14. proefpersonen die een ander onderzoeksgeneesmiddel hebben ontvangen binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de toediening van imlifidase. Proefpersonen worden van het onderzoek gehaald wanneer er meer dan 12 dagen verstreken zijn tussen het ontstaan van zwakte en de geplande toediening van imlifidase,

waardoor vermeden wordt dat de toediening van IVIg na toediening van imlifidase meer dan 14 dagen na het ontstaan van zwakte zou plaatsvinden.

15. proefpersonen die eerder trombocytische trombocytopenische purpura (TTP) doormaakten, nu hebben, of waarbij dit in de familie voorkomt;

16. een positieve PCR test op infectie met SARS-CoV-2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-02-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imlifidase
Generieke naam:	Imlifidase
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

10 - Een open label, multicenter , fase II-onderzoek met een enkele groep ter beoorde ... 25-05-2025

Datum:	08-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2023

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
EudraCT	EUCTR2018-001059-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01582763
CCMO	NL69195.078.19