

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicenter fase 3 onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van ravulizumab te beoordelen bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis die nog geen behandeling met complementremmende medicatie hebben gehad

Gepubliceerd: 01-05-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair De werkzaamheid van ravulizumab beoordelen in vergelijking met placebo bij de behandeling van gMG op basis van de verbetering in het MG-ADL-profiel (Myasthenia Gravis-Algemene dagelijkse levensverrichtingen). **Secundair** • De werkzaamheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52651

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALXN1210-MG-306

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG), Ravulizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering t.o.v. baseline van de totale MG-ADL-score in week 26 van de gerandomiseerde gecontroleerde periode.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering t.o.v. baseline van de totale score van QMG in week 26.
- Verandering van baseline in de Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) score in week 26.
- Verandering van baseline in Neuro-QOL vermoeidheidsscore in week 26.
- Verbetering van ten minste 3 punten in de MG-ADL totale score van Baseline in week 26.
- Verbetering van ten minste 5 punten in de totale QMG-score van Baseline in week 26.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) is een zeldzame aandoening, die op

basis van studies in Europa een geschatte prevalentie tussen 145 en 278 per miljoen inwoners heeft. Patiënten met gMG lijden aan een verwoestende inflammatoire neuromusculaire aandoening met beperkte therapeutische opties. Gegeneraliseerde patiënten met myasthenia gravis verschillen van de oculaire myasthenia gravis (MG) -populatie in die zin dat neuromusculaire inflammatie en de daaruit voortvloeiende klinische bevindingen zich niet alleen beperken tot de oogspieren, maar alle vrijwillige spiergroepen betreffen: de bulbaire, ademhalingswegen, hoofd, nek, romp, of perifere spieren met of zonder betrokkenheid van de ogen. Diepgaande zwakte en verwoestende gevolgen, waaronder onduidelijke spraak, dysartrie, dysfagie, desoriënterend zicht, kortademigheid (zowel met activiteit als in rusttoestand), zwakte van de bovenste en onderste ledematen, verminderde mobiliteit, duidelijke vermindering van het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren (ADLs), extreme vermoeidheid en episoden van longfalen waarvoor mechanische ventilatie nodig is, zijn kenmerken van gMG. In vergelijking met patiënten met geïsoleerde oog MG, hebben patiënten met gMG een grotere incidentie van morbiditeiten en een hogere ziektelast.

Ziekenhuisopnames voor gMG-exacerbaties komen vaak voor, met de noodzaak van ademhalingsondersteuning, inclusief mechanische beademing secundair aan respiratoir falen (bijv. Myasthenische crisis) en gastro-intestinale buisplaatsing voor voedingsondersteuning en preventie van aan dysfagie gerelateerde aspiratie. Van patiënten met geavanceerdere gMG is gemeld dat ze 10 jaar na de diagnose een verhoogde sterfte tot 40% hebben.

In moeilijk te beheersen gevallen ervaren patiënten met gMG onverbidelijke ontstekingen, weefselvernietiging en daaruit voortvloeiende ernstige morbiditeit, waaronder ernstige spierzwakte, verminderde mobiliteit, kortademigheid, longfalen, extreme vermoeidheid, risico op aspiratie en duidelijk gestoorde ADL's. Deze patiënten worden typisch gediagnosticeerd in de bloei van hun volwassen leven, met een gemiddelde leeftijd vanaf het begin variërend van 36 tot 60 jaar. Als gevolg van de morbiditeiten die geassocieerd zijn met gMG, kunnen veel patiënten niet werken of hebben ze een verminderde werkcapaciteit, ervaren ze het als moeilijk om voor zichzelf en anderen te zorgen, en hebben hulp nodig bij het spreken, eten, ambuleren, ademen en het uitvoeren van dagelijkse activiteiten.

Het onderzoeksmiddel wordt ontwikkeld om gMG te behandelen door complementactiviteit te blokkeren. Bij patiënten met gMG is abnormale complementactiviteit aanwezig, die schade aan de structuren in het lichaam veroorzaakt die verantwoordelijk zijn voor neuromusculaire transmissie. Ravulizumab IV is eerder getest bij patiënten met andere zeldzame ziekten die paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) en atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS) worden genoemd. Deze ziekten worden ook veroorzaakt door abnormale complementactiviteit. Deze studie zal echter de eerste zijn om ravulizumab te testen bij patiënten met gMG.

Doel van het onderzoek

Primair

De werkzaamheid van ravulizumab beoordelen in vergelijking met placebo bij de behandeling van gMG op basis van de verbetering in het MG-ADL-profiel (Myasthenia Gravis-Algemene dagelijkse levensverrichtingen).

Secundair

- De werkzaamheid van ravulizumab vergelijken met placebo bij de behandeling van gMG op basis van de verbetering van de totale score van Quantitative Myasthenia Gravis (QMG).
- Om de werkzaamheid van ravulizumab te beoordelen in vergelijking met placebo bij de behandeling van gMG op basis van de verbetering van de kwaliteit van leven.
- Om de werkzaamheid van ravulizumab te beoordelen in vergelijking met placebo bij de behandeling van gMG op basis van andere werkzaamheidseindpunten.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicentrisch onderzoek van fase 3 met parallelle groepen om de veiligheid en werkzaamheid van ravulizumab voor de behandeling van patiënten met gMG te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 160 in aanmerking komende patiënten zullen worden gestratificeerd per regio (Noord-Amerika, Europa, Azië-Stille Oceaan en Japan) en gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar 1 van de 2 behandelingsgroepen: (1) ravulizumab-infuus of (2) placebo-infuus.

Inschatting van belasting en risico

Zie tabel 1 in het protocol (schema van beoordelingen) op pagina 18-23 voor meer informatie.

De patiëntenparticipatie in dit onderzoek zal ongeveer 2.5 jaar duren.

Gedurende deze periode zal de patiënt het ziekenhuis ongeveer 25 keer bezoeken. Het screeningsbezoek en de behandelbezoeken duren ongeveer 2-4 uur

Tijdens deze bezoeken zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- lichamelijk onderzoek wordt uitgevoerd en er worden vragen gesteld over de medische geschiedenis.
- ECG's worden gedaan
- gewicht, lengte, bloeddruk, temperatuur en hartslag worden gemeten
- bloed- en urinemonsters zullen worden afgenomen.
- De onderzoeksarts zal bij vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd

ook een zwangerschapstest uitvoeren.

- Proefpersonen worden gevraagd een aantal vragenlijsten in te vullen

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, zijn beschreven in de IB en patiëntinformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121
Boston MA 02210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121
Boston MA 02210
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten moeten ten tijde van de ondertekening

5 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicenter fase 3 onder ... 1-05-2025

van de geïnformeerde toestemming ≥ 18 jaar zijn

2. Ten minste 6 maanden (180 dagen) vóór de datum van het screeningbezoek zijn gediagnosticeerd met MG

3. Bevestiging van geschiktheid door:

a. Positieve serologische test op anti-AChR Abs zoals bevestigd bij de screening, en

b. één van de volgende (historisch of tijdens screening):

- Afwijkende test van neuromusculaire overdracht, aangetoond met behulp van elektromyografie van één enkele vezel of herhaalde zenuwstimulatie
- Positieve anticholinesterasetest (bijv. edrophoniumchloridetest)
- Aangetoonde verbetering van MG-verschijnselen bij oraal gebruik van cholinesteraseremmers, zoals beoordeeld door de behandelende arts

4. Myasthenia Gravis Foundation of America klinische classificatie klasse II tot IV bij de screening

5. Het MG-ADL-profiel moet bij de screening en de randomisering (dag 1) ≥ 6 zijn

6. Patiënten die een of meer van de volgende behandelingen krijgen, moeten de behandeling met een stabiele dosis vóór de datum van het screeningbezoek hebben gekregen gedurende de periodes die hieronder worden gespecificeerd:

- Azathioprine (AZA): moet gedurende ≥ 6 maanden (180 dagen) zijn behandeld met AZA en een stabiele dosis hebben gebruikt gedurende ≥ 2 maanden (60 dagen)
- Immunosuppressivatherapieën (d.w.z., mycophenolate mofetil [MMF], methotrexaat [MTX], cyclosporine [CYC], tacrolimus [TAC] of cyclofosfamide [CY]): moet gedurende ≥ 3 maanden (90 dagen) zijn behandeld met de IST en een stabiele dosis hebben gekregen gedurende ≥ 1 maand (30 dagen)
- Orale corticosteroiden: moet gedurende ≥ 4 weken (28 dagen) een stabiele dosis hebben gekregen

- Een cholinesteraseremmer: moet ten tijde van het screeningbezoek gedurende ≥ 2 weken (14 dagen) een stabiele dosis hebben gekregen

7. Om het risico van een infectie met meningokokken (N meningitidis) te beperken, moeten alle patiënten binnen 3 jaar vóór of bij aanvang van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel tegen meningokokkeninfectie zijn ingeënt. Patiënten die de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel korter dan 2 weken na een meningokokkenvaccinatie beginnen, moeten tot 2 weken na de vaccinatie worden behandeld met geschikte profylactische antibiotica

Gewicht

8. Ten tijde van de screening een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg

9. Patiënten in de vruchtbare leeftijd en patiënten met een partner in de vruchtbare leeftijd moeten in het protocol gespecificeerde anticonceptierichtlijnen volgen (paragraaf 10.4., bijlage 4) om tijdens de behandeling en gedurende 8 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een zwangerschap te vermijden.

10. Moeten in staat zijn een ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, zoals beschreven in paragraaf 10.1., bijlage 1; het omvat ook naleving van de vereisten en beperkingen die op het formulier voor geïnformeerde toestemming en in dit protocol worden vermeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een actief of onbehandeld thymoom of geschiedenis van thymuscarcinoom of maligniteit van de thymus
Opmerking: Behandelde patiënten met een voorgeschiedenis van ander thymoom dan thymisch carcinoom overeenkomend met klinisch stadium 1 en 2 zonder bewijs van recidief zoals gedefinieerd door een recent negatief beeldvormend onderzoek (CT-scan met IV-contrast of MRI-scan binnen 6 maanden na randomisatie) komen in aanmerking voor inschrijving.
2. Geschiedenis van thymectomie, thymomectomie, of een thymische chirurgie binnen 12 maanden vóór de screening
3. Geschiedenis van overgevoeligheid voor een bestanddeel van het onderzoeksgeneesmiddel, inclusief overgevoeligheid voor muriene eiwitten
4. Geschiedenis van een infectie met N meningitidis
5. Infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (zoals blijkt uit de hiv-1 of hiv-2 antistof-titer)
6. Bekende medische of psychologische aandoening(en) of een risicofactor die, naar de mening van de onderzoeker, de volledige deelname van de patiënt aan het onderzoek zou kunnen belemmeren, een aanvullend risico voor de patiënt met zich mee zou kunnen brengen of de evaluatie van de patiënt of de uitkomst van het onderzoek in gevaar zou kunnen brengen
7. Geschiedenis van ziekenhuisopname gedurende ≥ 24 uur, ongeacht de reden, binnen 4 weken (28 dagen) vóór de screening
8. Klinische kenmerken die, naar mening van de onderzoeker, overeenkomen met een MG-crisis/-exacerbatie of klinische verslechtering ten tijde van het screeningbezoek of op enig moment voorafgaand aan de randomisering
9. Vrouwelijke patiënten die van plan zijn zwanger te worden of momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven
10. Vrouwelijke patiënten met een positieve zwangerschapstest bij de screening of op dag 1
11. Gebruik van de volgende middelen binnen de hieronder gespecificeerde periode:
 - IVlg binnen de 4 weken (28 dagen) vóór de randomisering (dag 1)
 - Gebruik van PE binnen de 4 weken (28 dagen) vóór de randomisering (dag 1)
 - Gebruik van rituximab binnen de 6 maanden (180 dagen) vóór de screening
12. Patiënten die eerder zijn behandeld met een complementremmer (bijv. eculizumab)
13. Deelname aan een ander interventioneel behandelingsonderzoek of gebruik van een experimentele therapie binnen 30 dagen vóór aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 in dit onderzoek of binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, naargelang welke van beide langer is
14. Geschiedenis van onverklaarbare infecties
15. Actieve systemische bacteriële, virale of schimmelinfectie binnen 14 dagen voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel op dag 1
16. Aanwezigheid van koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) binnen 7 dagen voorafgaand aan

toediening van het geneesmiddel op dag 1

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-01-2020
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ravulizumab
Generieke naam:	Ravulizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2022
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	EUCTR2018-003243-39-NL
CCMO	NL69039.018.19