

Een open-label multicenterstudie om de farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van inebilizumab te evalueren bij kinderen met neuromyelitis optica spectrum stoornis

Gepubliceerd: 16-02-2023 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510007-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. NMOSD wordt in verband gebracht met een hoge mate van invaliditeit en mortaliteit, en zonder bewezen of goedgekeurde therapieën...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53937

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie van een nieuw medicijn bij kinderen met NMOSD.

Aandoening

- Ruggermerg- en zenuwwortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ruggermerg en oogzenuwaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Horizon Therapeutics Ireland DAC

Overige ondersteuning: sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Inebilizumab, NMOSD, Pediatrische

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doelstellingen:

1. De PK van inebilizumab bepalen wanneer toegediend bij pediatrische proefpersonen met NMOSD
2. De PD van inebilizumab bepalen wanneer toegediend bij pediatrische proefpersonen met NMOSD
3. De veiligheid en verdraagbaarheid van inebilizumab beoordelen wanneer toegediend bij pediatrische proefpersonen met NMOSD

Eindpunten:

1. PK-parameters, waaronder de maximaal waargenomen concentratie, het gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijd 0 tot 14 dagen na dosis en van tijd 0 geëxtrapoleerd naar oneindig, systemische klaring, terminale eliminatiehalfwaardetijd en verdelingsvolume bij steady-state
2. Differentiatiecluster 20 positieve B-celtellingen op dag 1, 8, 15, 29, 57, 85, 113, 155 en 197
3. Veiligheids- en verdraagbaarheidsbeoordelingen, waaronder incidentie van bijwerkingen (AE's), ernstige AE's en AE's van bijzonder belang en veranderingen in laboratoriumparameters en vitale functies

Secundaire uitkomstmaten

Doelstellingen:

1. De ziekteactiviteit beoordelen wanneer inebilizumab wordt toegediend aan pediatrische proefpersonen met NMOSD
2. De gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) beoordelen wanneer inebilizumab wordt toegediend aan pediatrische proefpersonen met NMOSD
3. De gezichtsscherpte beoordelen wanneer inebilizumab wordt toegediend aan pediatrische proefpersonen met NMOSD
4. Invaliditeit beoordelen wanneer inebilizumab wordt toegediend aan pediatrische proefpersonen met NMOSD
5. De immunogeniciteit van inebilizumab bepalen wanneer toegediend bij pediatrische proefpersonen met NMOSD

Eindpunten:

1. Eindpunten van ziekteactiviteit omvatten:
 - Tijd vóór eerste terugval
 - Percentage terugvalvrije proefpersonen
 - Terugvalpercentage op jaarbasis
2. HRQoL-eindpunten omvatten:
 - Verandering in score op de Euro Quality of Life-5 Dimension Youth-schaal
 - Verandering op de Pediatric Quality of Life Inventory-schaal
3. Verandering in gezichtsscherpte
4. Verandering op de Expanded Disability Status Scale
5. Aanwezigheid van antigeneesmiddel-antilichamen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD; ook bekend als het syndroom van Devic en voorheen bekend als neuromyelitis optica (NMO)) is een zeldzame, chronische, inflammatoire auto-immuunaandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS) die gekenmerkt wordt door aanvallen van overwegend optische neuritis en longitudinaal uitgebreide myelitis transversa en, minder vaak, aantasting van de hersenen en hersenstam. Vaak gemelde symptomen zijn onder andere oculaire pijn, unilateraal of bilateraal verlies van gezichtsscherpte dat blindheid kan bereiken, verlies van gevoel, zwakte (waaronder paraplegie), blaas- en darmdisfunctie, paroxismale tonische spasmen van de romp en ledematen, en het fenomeen van Lhermitte (Wingerchuk et al, 2007). Betrokkenheid van de hersenen en hersenstam komt zelden voor en kan symptomen veroorzaken zoals misselijkheid, hardnekkig braken, de hik en acuut neurogeen ademhalingsfalen (Wingerchuk et al, 1999, Misu et al, 2005). Tot 90% van de patiënten met NMOSD heeft terugkerende episodes van optische neuritis en/of myelitis in plaats van een monofasisch verloop (Ghezzi et al, 2004, Wingerchuk et al, 1999). Aanvallen treden op binnen een jaar na aanvang bij 60% van de patiënten en binnen 3 jaar bij 90% van de patiënten. Aanvallen kunnen ernstig zijn en leiden tot blindheid, verlamming en zelfs de dood als gevolg van neurogeen ademhalingsfalen (Oh en Levy, 2012). Onvolledig herstel van aanvallen is typisch, en accumulerende handicaps komen voort uit de ernst en frequentie van aanvallen. Volgens sommige schattingen is binnen 5 jaar > 50% van de volwassen patiënten blind in één of beide ogen of heeft ambulante hulp nodig (Wingerchuk et al, 2007). Historisch gezien was de mortaliteit bij volwassenen met NMOSD 30% na 5 jaar, maar een studie uitgevoerd in het afgelopen decennium suggereert 9% na 6 jaar (Kitley et al, 2012).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510007-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

NMOSD wordt in verband gebracht met een hoge mate van invaliditeit en mortaliteit, en zonder bewezen of goedgekeurde therapieën voor gebruik bij patiënten onder de 18 jaar is er een on vervulde medische behoefte bij kinderen met deze ziekte.

De resultaten van het hoofdonderzoek (onderzoek CD-IA-MEDI-551-1155) bij volwassen patiënten met NMOSD toonden na 28 weken een vermindering van 77% van het risico op ontwikkeling van NMOSD-aanvallen met inebilizumab in vergelijking met placebo bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten (HR: 0,227; $p < 0,0001$), met een acceptabel veiligheidsprofiel (zie paragraaf 2.1.4.1).

Op basis van de wezenlijke overeenkomst van de klinische kenmerken,

pathofysiologie, diagnostische criteria, reacties op behandelingen en prognose van AQP4-IgG-positieve NMOSD bij kinderen en volwassenen, is het mogelijk dat behandeling met inebilizumab ook klinisch voordeel oplevert voor kinderen met NMOSD. Het voorgestelde onderzoek heeft tot doel veiligheids- en farmacokinetische (PK/PD)-gegevens te verzamelen van proefpersonen < 18 jaar om het mogelijke gebruik van inebilizumab als onderhoudsbehandeling bij pediatrie patiënten met AQP4-IgG seropositieve NMOSD te informeren. In het bijzonder zullen de gegevens die in dit onderzoek worden verkregen, modellering en simulatie mogelijk maken als onderdeel van werkzaamheidsextrapolatie van het NMOSD-onderzoek bij volwassenen (onderzoek CD-IA-MEDI-551-1155). Het doel en de opzet van dit onderzoek zijn besproken en overeengekomen met het pediatrisch comité van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en vormen een belangrijk streefdoel als onderdeel van het pediatrisch onderzoeksplan (PIP) voor inebilizumab bij NMOSD.

1. HRQoL-eindpunten omvatten:

- Verandering in score op de Euro Quality of Life-5 Dimension Youth (EQ-5D-Y) schaal

- Verandering op de Pediatric Quality of Life Inventory-schaal

2. Verandering in gezichtsscherpte

3. Verandering in EDSS

4. Aanwezigheid van anti-geneesmiddelantilichamen (ADA's)

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-label onderzoek ter evaluatie van de farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en veiligheid van inebilizumab bij in aanmerking komende pediatrie proefpersonen van 2 tot < 18 jaar met recent actieve neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD) die seropositief zijn voor auto-antilichamen tegen aquaporine-4 (AQP4 immunoglobuline [Ig]G). Na een screeningperiode van maximaal 28 dagen zullen maximaal 15 in aanmerking komende pediatrie proefpersonen inebilizumab krijgen op dag 1 en dag 15 van de behandelingsperiode; proefpersonen krijgen vervolgens nog een dosis toegediend op dag 197 (week 28). Na dag 197 (week 28) zullen de proefpersonen gedurende nog eens 12 maanden elk kwartaal worden gevolgd voor veiligheids-, PK/PD- en werkzaamheidsbeoordelingen (tot en met week 80 [einde van het onderzoek]). Inebilizumab zal worden gebruikt als monotherapie voor de behandeling van NMOSD, hoewel een initiële afbouw van corticosteroïden is toegestaan.

Als de onderzoeker van mening is dat de proefpersoon baat zou hebben bij voortzetting van de behandeling met inebilizumab, krijgt de proefpersoon de mogelijkheid om inebilizumab te blijven krijgen na deelname aan het onderzoek (bijv. via een door de opdrachtgever ondersteund programma voor gecontroleerde toegang). Deze proefpersonen moeten het bezoek in week 52 voltooien om in aanmerking te komen voor voortzetting van de behandeling en zullen het onderzoek verlaten na het bezoek in week 52. Om de continuïteit van de

behandeling te behouden, vindt de volgende toediening voor deze proefpersonen plaats onder het gecontroleerde toegangsprogramma 6 maanden na de laatste dosis inebilizumab in dit onderzoek (dag 197).

Veiligheids- en andere gegevens zullen regelmatig worden beoordeeld door een onafhankelijke Commissie voor gegevenscontrole (Independent Data Monitoring Committee, IDMC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze (IV) toediening van inebilizumab op dag 1, 15 en 197 als volgt: • Aan proefpersonen met een gewicht $\leq 37,5$ kg: 8 mg/kg IV • Aan proefpersonen met een gewicht $> 37,5$ kg: vaste dosis van 300 mg IV

Inschatting van belasting en risico

- De bloedafname kan een beetje pijn doen. Of een blauwe plek krijgen.
- Het onderzoeksgeneesmiddel zal worden toegediend als een infuus. Dit kan schade aan de huid, irritatie van de ader of schade aan de ader veroorzaken.
- eventuele bijwerkingen van de premedicatie die moet worden genomen voordat u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt.
- Het meten van de bloeddruk kan enig ongemak of blauwe plekken aan de bovenarm veroorzaken.

Zie ook sectie 6 en 7 en bijlage D in hoofd ICF

Contactpersonen

Publiek

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Horizon Therapeutics Ireland DAC 70 St. Stephens's Green
Dublin 2 D02 E2X4
IE

Wetenschappelijk

Horizon Therapeutics Ireland DAC

Horizon Therapeutics Ireland DAC 70 St. Stephens's Green
Dublin 2 D02 E2X4
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming en alle lokaal vereiste toestemming voor gegevensprivacy verkregen van de wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger van de proefpersoon in overeenstemming met regionale wet- of regelgeving en de instemming van het onderwerp, indien van toepassing, voorafgaand aan het uitvoeren van protocolgerelateerde procedures.
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, minimaal lichaamsgewicht van 15 kg, leeftijd van 2 tot <18 jaar op het moment van screening.
3. Positief serum anti-AQP4-IgG resultaat bij screening (geverifieerd door het centrale laboratorium) en gediagnosticeerd met NMOSD.
4. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van een of meer acute recidieven van NMOSD in het laatste jaar, of 2 of meer acute recidieven van NMOSD binnen 2 jaar voorafgaand aan screening.
5. Vrouwelijke personen die zwanger kunnen worden en die seksueel actief zijn met een niet-gesteriliseerde mannelijke partner, moeten ermee instemmen om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken vanaf screening tot 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksproduct (IP)
6. Niet-gesteriliseerde mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten ermee instemmen om een mannelijk condoom te gebruiken vanaf dag 1 tot 3 maanden na de laatste dosis IP.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke voorwaarde die, naar het oordeel van de onderzoeker, de evaluatie of

toediening van het IP of de interpretatie van de veiligheid van de proefpersonen of studieresultaten zou verstoren.

2. Gelijktijdige/eerdere inschrijving in een ander klinisch onderzoek met een experimentele behandeling binnen 4 weken of 5 gepubliceerde halfwaardetijden van de onderzoeksbehandeling, afhankelijk van wat het langst is, voorafgaand aan dag 1.
3. Vrouwen die borstvoeding geven, zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden op enig moment vanaf de screening tot 6 maanden na de laatste dosis IP.
4. Bekende voorgeschiedenis van allergie of reactie op een onderdeel van de IP-formulering of geschiedenis van anafylaxie na een biologische therapie
5. Bewijs van alcohol-, drugs- of chemisch misbruik, of een recente geschiedenis van dergelijk misbruik < 1 jaar voorafgaand aan dag 1.
6. Grote operatie binnen 8 weken voorafgaand aan screening.
7. Spontane of geïnduceerde abortus, doods- of levendgeborene of zwangerschap <= 4 weken voorafgaand aan screening.
8. Bewijs van significante lever-, nier- of metabole disfunctie of significante hematologische afwijking.
9. Ontvangst van rituximab of een experimenteel B-celdepletingsmiddel binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening, tenzij het aantal B-cellen is teruggekeerd naar >= de helft van het LLN.
10. Ontvangst van intraveneus immunoglobuline (IVIG) binnen één maand voorafgaand aan dag 1
11. Ontvangst van bepaalde immunosuppressieve therapie binnen 2 maanden voorafgaand aan dag 1
12. Ontvangst van natalizumab (Tysabri®) binnen 6 maanden voorafgaand aan dag 1
13. Ernstige allergische voorgeschiedenis van geneesmiddelen of anafylaxie voor 2 of meer voedingsmiddelen of geneesmiddelen
14. Gediagnosticeerd met een gelijktijdige auto-immuunziekte die niet onder controle is (tenzij goedgekeurd door de medische monitor)
15. Ontvangst van een van de volgende zaken:
 - a. Elk levend of verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1
 - b. Bacillus Calmette-Guérin vaccin binnen een jaar na screening
 - c. Bloedtransfusie binnen 4 weken voorafgaand aan screening of tijdens screening
16. Klinisch significante ernstige actieve of chronische virale, bacteriële of schimmelinfectie die behandeling met anti-infectieuze middelen vereist, binnen 2 maanden voorafgaand aan dag 1
17. Bekende voorgeschiedenis van aangeboren of verworven immunodeficiëntie die de persoon vatbaar maakt voor infectie
18. Positieve test voor chronische hepatitis B-infectie bij screening
19. Positieve test op hepatitis C-virusantilichaam
20. Negatieve test voor varicella zoster virus (VZV)-IgG
21. Voorgeschiedenis van kanker, afgezien van plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom van de huid behandeld met gedocumenteerd succes van curatieve therapie >3 maanden voorafgaand aan dag 1
22. Geschiedenis van actieve of latente tuberculose
23. Voor proefpersonen die MRI-scans kunnen ondergaan: niet in staat om een MRI-scan te ondergaan (bijv. Overgevoeligheid voor GD die MRI-contrastmiddelen,

geïmplanteerde pacemakers, defibrillatoren of andere metalen voorwerpen op of in het lichaam die het uitvoeren van MRI-scans beperken), of niet in staat zijn om de MRI-procedure te verdragen of na te leven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	28-07-2023
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Inebilizumab
Generieke naam:	Inebilizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	CTIS2023-510007-22-00
EudraCT	EUCTR2021-003528-33-NL
CCMO	NL83400.100.23