

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multi-center fase 3-onderzoek naar Mavorixafor bij patiënten met het WHIM-syndroom, met open-label verlenging.

Gepubliceerd: 06-04-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518461-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. • Gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode: Primaire:- Het aantonen van de werkzaamheid van mavorixafor bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54582

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mavorixafor (X4P-001) in patiënten met WHIM Syndroom

Aandoening

- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

immuundeficiëntie aandoening, WHIM Syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: X4 Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, Mavorixafor (X4P-001), WHIM Syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode:

Primair eindpunt:

- De tijd (in uren) dat de absolute neutrofielentelling de drempelwaarde van 500 cellen/ μ l overschrijdt (TAT-ANC) binnen een periode van 24 uur. Deze wordt tijdens het onderzoek 4 keer (elke 3 maanden gedurende 12 maanden) beoordeeld bij de Intent-to-treat (ITT)-populatie.

- Open-label periode:

Primair eindpunt:

- De veiligheid en verdraagbaarheid van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom, vastgesteld op basis van bijwerkingen (AE), laboratoriumonderzoek, vitale functies, elektrocardiogram (ECG)-onderzoek, lichamelijk onderzoek en oogheelkundig onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

- Gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode:

Voornaamste secundaire eindpunten:

- De tijd dat de absolute lymfocytentelling de drempelwaarde van 1000 cellen/ μ l overschrijdt (TAT-ALC) binnen een periode van 24 uur. Deze wordt tijdens het onderzoek 4 keer (elke 3 maanden gedurende 12 maanden) beoordeeld bij de ITT-populatie.
- Samengesteld eindpunt voor de klinische werkzaamheid van mavorixafor, gebaseerd op totale infectiescore en totale score voor verandering van wratten bij de ITT-populatie.
- Totaalscore voor mavorixafor voor verandering op het gebied van wratten op basis van centrale geblindeerde en onafhankelijke beoordeling van 3 doel huidgebieden bij de ITT-populatie.
- Totale infectiescore voor mavorixafor op basis van het aantal en de ernst van infecties, beoordeeld door een geblindeerd, onafhankelijk beoordelingscomité (AC) bij de ITT-populatie.

Overige secundaire eindpunten:

- Tijd tot vroegtijdig ontslag zoals bevestigd door een geblindeerd, onafhankelijk AC bij de ITT-populatie.
- TAT-ALC van ≥ 1000 cellen/ μ l bij deelnemers met lymfopenie bij de nulmeting.
- Samengesteld eindpunt gebaseerd op totale infectiescore en totale score voor verandering van wratten voor deelnemers met wratten bij de nulmeting of deelnemers die geen Ig gebruiken.
- Totale infectiescore, gebaseerd op door een geblindeerd, onafhankelijk AC beoordeelde infecties voor deelnemers die geen Ig gebruiken.

- Totaalscore voor verandering op het gebied van wratten (Clinical Global Impression of Change [CGI-C]) op basis van geblindeerde centrale beoordeling van 3 doelhuidgebieden bij deelnemers met wratten bij de nulmeting.
- Totaalscore voor verandering op het gebied van wratten (CGI-C) op basis van beoordeling van alle gebieden door een plaatselijk dermatoloog voor deelnemers met wratten bij de nulmeting.
- Patient Global Impression of Change (PGI-C) vanaf nulmeting.
- Patient Global Impression of Severity (PGI-S) tijdens behandeling.
- Vaccintiterniveaus in week 52 van de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode bij alle deelnemers die in week 13 waren gevaccineerd met Tdap-vaccin (difterie, tetanus en pertussis), inclusief pertussistoxine en tetanus.
- Vaccintiterniveaus in week 52 van de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode voor humaan papillomavirus (HPV) 16 en HPV 18 bij alle deelnemers die vaccinaties krijgen met HPV 9-valent vaccin, recombinant (Gardasil®9) tijdens het onderzoek.
- Verandering in ernst van wratten ten opzichte van de nulmeting, op basis van plaatselijke dermatologische beoordeling (alle gebieden) en centrale dermatologische beoordeling (3 doelhuidgebieden), vastgesteld aan de hand van de Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) voor deelnemers met wratten bij de nulmeting en de ITT-populatie.
- Infectiekenmerken (bijvoorbeeld het soort infectie, de behandelingsduur of de ernst) per behandelgroep, zoals beoordeeld door een onafhankelijk AC.
- Tijd zonder infecties op basis van behandelgroep.
- Aantal dagen gemist van werk/school op basis van behandelgroep.

- Kwaliteit van leven op basis van behandelgroep, zoals gemeten met de Short Form 36-Item vragenlijst en de EQ-5D-5L, Life Quality Index, voor alle deelnemers.
- Kwaliteit van leven op basis van behandelgroep, gemeten aan de hand van de Dermatology Life Quality Index.
- Kwaliteit van leven op basis van behandelgroep bij adolescente deelnemers, gemeten aan de hand van de Pediatric Quality of Life Inventory.
- Veranderingen ten opzichte van de nulmeting op het gebied van anogenitale (AG) wratten, vastgesteld door een dermatoloog aan de hand van CGI-C en beoordeling van de ernst van de AG-wratten, bij deelnemers met AG-beoordeling.
- Het aantal voorvallen waarbij noodbehandeling voor een infectie nodig is.
- Het optreden, de frequentie en de duur van ziekenhuisopnamen als gevolg van infecties.
- Het ontstaan van nieuwe wratten.
- De oppervlakte onder de curve voor de absolute neutrofielentelling (AUCANC) gedurende 24 uur, berekend aan de hand van de trapeziumregel.
- Het aandeel neutrofielenresponders, gedefinieerd als deelnemers met een ANC die de drempelwaarde van 500 cellen/ μ l ten minste 50% van de tijd overschrijdt, en de tijd dat de ANC boven de drempelwaarde is gedurende de gehele periode van 24 uur.
- AUCANC gedurende 24 uur, beoordeeld door middel van een interne groepsvergelijking met de klinisch relevante drempelwaarde van ≥ 500 cellen/ μ l binnen de mavorixaforgroep (waarbij de oppervlakte onder de curve [AUC] voor de 24-uurs drempelwaarde 500×24 bedraagt).

- AUCALC gedurende 24 uur, berekend aan de hand van de trapeziumregel.
- Het aandeel lymfocytenresponders, gedefinieerd als deelnemers met een ALC die bij de nulmeting onder het normale minimum ligt en bij wie door behandeling een ALC wordt bereikt die gedurende ten minste 50% van de tijd de drempelwaarde van 1000 cellen/ μ l overschrijdt, en de tijd dat de ALC boven de drempelwaarde is gedurende de gehele periode van 24 uur.
- Absolute verandering en ratioverandering vanaf de nulmeting voor totale ALC, absolute monocytentelling (AMC), ANC en witte bloedceltelling (WBC).
- Absolute verandering en ratioverandering vanaf de nulmeting van de subpopulaties T-, B- en natural killer-lymfocyten, in absolute aantallen.
- Veiligheid en verdraagbaarheid van onderzoeksproduct (mavorixafor of placebo).
- PK van mavorixafor bij volwassen en adolescente deelnemers met WHIM.
- De relatie tussen de PK-kenmerken van mavorixafor en de veiligheid en werkzaamheid.

- Open-label periode:

Secundaire eindpunten:

- Het aandeel neutrofielenresponders, gedefinieerd als deelnemers met een ANC die de drempelwaarde van 500 cellen/ μ l overschrijdt.
- Het aandeel lymfocytenresponders, gedefinieerd als deelnemers met een ALC die bij de nulmeting onder het normale minimum ligt en bij wie door behandeling een ALC wordt bereikt die de drempelwaarde van 1000 cellen/ μ l overschrijdt..

- Absolute verandering en ratioverandering vanaf de nulmeting voor totale ALC, AMC, ANC en WBC-telling.
- Vaccintiterniveaus tijdens de open-label periode bij alle deelnemers die zijn gevaccineerd met Tdap tijdens het onderzoek, inclusief pertussistoxine en tetanus.
- Vaccintiterniveaus tijdens de open-labelperiode voor HPV 16 en HPV 18 bij alle deelnemers die vaccinaties krijgen met HPV 9-valent vaccin, recombinant (Gardasil®9) tijdens het onderzoek.
- Verandering ten opzichte van de nulmeting op het gebied van cutane wratten, op basis van centrale beoordeling van CGI-C en CGI-S.
- Verandering ten opzichte van de nulmeting op het gebied van cutane wratten, op basis van beoordeling door een plaatselijke dermatoloog van CGI-C en CGI-S.
- Verandering in PGI*S en PGI*C in de loop van de tijd.
- Totale infectiescore zoals beoordeeld door een onafhankelijk AC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het WHIM-syndroom (Wratten, Hypogammaglobulinemie, Infecties en Myelokathexie) is een zeldzaam, autosomaal dominant, gecombineerd primair immunodeficiëntiesyndroom dat wordt veroorzaakt door een erfelijke GOF-mutatie (Gain Of Function) die de carboxylterminus van de C-X-C-chemokinereceptor type 4 (CXCR4) verandert. De ziekte gaat gepaard met een significante morbiditeit en mortaliteit, hoofdzakelijk als gevolg van bacteriële, virale en schimmelinfecties, een overgevoeligheid voor ziekte door het humaan papillomavirus (HPV) en een verhoogd risico op maligniteiten.

De immuundefecten bij het WHIM-syndroom zijn het gevolg van een gebrekkig vermogen tot behoud van voldoende, normaal functionerende witte bloedcellen (WBC's) in het beenmerg, waaronder onvoldoende behoud van neutrofielen en

afwijkende interacties tussen T-cellen en B-cellen. Dergelijke afwijkingen vormen de symptomatologische basis van het WHIM-syndroom en kunnen tot levensbedreigende complicaties leiden.

De incidentie van het WHIM-syndroom is niet precies bekend, maar wordt geschat op minder dan één op de miljoen.

Het WHIM-syndroom komt doorgaans tot uiting in de vroege kindertijd en wordt dan gekenmerkt door regelmatig voorkomende, ernstige bacteriële infecties en het ontstaan van wratten. De diagnose WHIM-syndroom wordt echter vaak pas veel later gesteld: ongeveer de helft van de patiënten is bij de diagnose al volwassen.

Er zijn geen goedgekeurde behandelingen die de primaire pathofysiologie van het syndroom aanpakken. Behandelopties voor WHIM-patiënten bestaan momenteel uit parenterale immunoglobulinetherapie, granulocytenkolonie-stimulerende factor (G-CSF), antibiotische profylaxe en hematopoïetische stamceltransplantatie. Daarnaast wordt momenteel onderzoek gedaan naar plerixafor, een parenterale CXCR4-remmer, bij patiënten met het WHIM-syndroom.

G-CSF en profylactische Ig-therapie zijn de behandelingen die het vaakst worden voorgeschreven. De beide middelen zijn echter niet-specifiek, zijn moeilijk toe te dienen, pakken niet het primaire onderliggende defect aan en zijn maar beperkt doeltreffend in het beheersen van hematologische defecten en het voorkómen van infecties. Geen van beide behandelingen richt zich op de verhoogde gevoeligheid voor ziekte door HPV.

De uitdagingen en beperkingen van de momenteel beschikbare behandelopties zijn een indicatie dat de primaire onderliggende factoren van morbiditeit bij het WHIM-syndroom, namelijk de kwaliteit van leven (KvL) en de overgevoeligheid voor levensbedreigende infecties en maligniteiten, nog steeds niet effectief te behandelen zijn.

Mavorixafor is een uit kleine moleculen bestaande, niet-competitieve, allosterische antagonist van CXCR4 van de tweede generatie die zich aan de extracellulaire delen van de receptor hecht, waardoor een specifieke, omkeerbare remmende werking op de signaalafgifte van de receptor optreedt, als reactie op ligand CXCL12 van de receptor. Mavorixafor bevindt zich momenteel in de klinische ontwikkelingsfase bij oncologiepatiënten (met niercelcarcinoom en melanoom) en bij patiënten met het WHIM-syndroom.

De gegevens uit fase 2 tonen het verwachte effect van mavorixafor bij het bevorderen van blijvend verhoogde ANC en ALC bij een dosis van respectievelijk ≥ 300 en ≥ 100 mg duidelijk aan.

De voorlopige gegevens van 2 patiënten wijzen op een algemene afname in de verspreiding van niet-genitale wratten. Er werden geen veranderingen gevonden in de Ig-concentratie, en er waren te weinig hervaccinaties om enige conclusies te kunnen trekken.

Mavorixafor bleek goed te worden verdragen. De meest voorkomende systeemorgaanklasse (SOC) voor bijwerkingen door de behandeling (TEAE's) was

infecties en parasitaire aandoeningen. Er werden geen ernstige bijwerkingen (SAE's) gemeld en geen klinisch relevante bevindingen in de laboratoriumwaarden, vitale functies of ECG's gevonden.

Om zowel een AUCANC als een AUCALC van meer dan wat als klinisch relevant werd beschouwd, te behalen, was een dosis van 400 mg ED nodig. Op basis van het algehele veiligheidsprofiel en de aanbevelingen van het datareviewcomité (DRC), is voor 400 mg ED gekozen als de dosis die gedurende fase 3 van dit onderzoek verder zal worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518461-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

- Gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode:

Primaire:

- Het aantonen van de werkzaamheid van mavorixafor bij patiënten met het WHIM-syndroom (Wratten, Hypogammaglobulinemie, Infecties en Myelokathexie), vastgesteld op basis van toename van het aantal neutrofielen in het bloed, in vergelijking met placebo en ten opzichte van een klinisch relevante drempelwaarde.

Voornaamste secundaire:

- Het aantonen van de werkzaamheid van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom, vastgesteld op basis van een verhoogd aantal lymfocyten in het bloed, in vergelijking met placebo en ten opzichte van een klinisch relevante drempelwaarde.
- Het aantonen van de klinische werkzaamheid van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom, vastgesteld op basis van een samengesteld eindpunt van infecties en wratten.
- Het aantonen van de werkzaamheid van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom, vastgesteld op basis van verbetering op het gebied van wratten.
- Het aantonen van de werkzaamheid van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom, vastgesteld op basis van een afname van infecties.

Overige secundaire eindpunten:

- Het aantonen van de werkzaamheid van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom, onder andere vastgesteld op basis van door de deelnemer gemelde uitkomsten.
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom.
- Het evalueren van de farmacokinetiek (PK) van mavorixafor bij deelnemers met het WHIM-syndroom.

- Open-label periode:

Primair:

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van mavorixafor bij patiënten met het WHIM-syndroom.

Secundair:

- Het evalueren van de werkzaamheid van mavorixafor op de lange termijn bij deelnemers met het WHIM-syndroom.

Onderzoeksopzet

Dit fase 3-onderzoek bestaat uit twee perioden: een aanvankelijke gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde periode van 12 maanden (de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode genoemd), gevolgd door een open-label verlenging (hierna de open-label periode genoemd).

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode:

Om voor het onderzoek in aanmerking te komen, moeten deelnemers de diagnose WHIM-syndroom hebben gekregen en een op basis van genotypering vastgestelde mutatie hebben van de C-X-C-chemokine receptor type 4 (CXCR4), ten minste 12 jaar oud zijn en een vastgestelde absolute neutrofielentelling (ANC) of totale witte-bloedcellen (WBC)-telling hebben van ≤ 400 cellen/ μ l bij de screening, en daarnaast voldoen aan alle overige geschiktheidscriteria.

De gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode bestaat uit een behandelperiode van 12 maanden (52 weken). Ongeveer 18 tot 28 deelnemers worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar mavorixafor of de overeenkomstige placebogroep en al naar gelang het gebruik van immunoglobuline (Ig-therapie), ongeacht de wijze van toediening (waaronder subcutaan of intraveneus) gestratificeerd. De twee strata zijn gedefinieerd als (1) hebben een Ig-behandeling ontvangen binnen 5 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek/ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) of (2) hebben geen enkele Ig-behandeling ontvangen binnen 5 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek/ondertekening van het ICF.

Zowel de nulmetingsanalyses bij deelnemers als de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksmiddel of placebo zullen plaatsvinden tijdens een tijdsperiode van circa 28 uur van dag -1 tot en met dag 1. In het bijzonder worden de nulmetingsbeoordelingen, inclusief een electrocardiogram (ECG) en opeenvolgende monsternames voor ANC en absolute lymfocytentelling (ALC), als ook de totale WBC-telling en absolute lymfocytentelling (AMC), uitgevoerd gedurende 24 uur voorafgaand aan toediening van het onderzoeksmiddel. In geval van systemische infecties in de tijd tussen de screening en nulmeting kan het nulmetingsbezoek tot 4 weken worden uitgesteld, of tot is vastgesteld dat de ANC maximaal 400 cellen/ μ l is. Systemische infecties moeten zijn opgelost voordat de eerste dosis onderzoeksmiddel wordt toegediend. Indien er tussen het screeningsbezoek en het nulmetingsbezoek een infectie optreedt, dient dit voorval te worden opgenomen in de medische voorgeschiedenis en moet de onderzoeker het voorval registreren via het ClinRO (Clinician-Reported Outcome,

door de arts gemelde bevindingen)-mechanisme en op het formulier voor medische voorgeschiedenis van het elektronische casusmeldingsformulier (eCRF). De deelnemers worden behandeld met orale mavorixafor 400 mg eenmaal daags (ED), met uitzondering van adolescenten met een gewicht van 50 kg of minder; deze worden behandeld met mavorixafor 200 mg ED

Deelnemers die werden gestratificeerd naar de geen eerdere Ig-groep, worden gedurende het onderzoek (inclusief in de open-labelperiode) niet behandeld met Ig. Deelnemers in de eerdere Ig-therapiegroep blijven dezelfde Ig-behandeling ontvangen (d.w.z. zelfde dosis, toedieningswijze en frequentie) als vóór hun deelname aan het onderzoek. Tijdens het onderzoek mag de toediening van Ig niet plaatsvinden binnen 4 dagen voorafgaand aan elk bezoek.

De eerste dosis onderzoeksmiddel wordt toegediend op de ochtend van dag 1 gevolgd door een ECG 2 uur na de dosis ($\pm$ 30 minuten) en bloedafnames 2 en 4 uur na de dosis (elk $\pm$ 15 minuten) voorafgaand aan ontslag. In week 1 en 4 ($\pm$ 3 dagen) worden deelnemers door de onderzoeker of onderzoeksvertegenwoordiger gebeld om de veiligheid te evalueren en de opvolging van de onderzoeksinstructies te bespreken, gevolgd door geplande onderzoeksbezoeken elke 13 weken (dat wil zeggen in week 13, 26, 39 en 52 [$\pm$ 14 dagen voor elk van deze bezoeken]). Om meerdere naaldprikken te vermijden wordt voor de bloedafname voor farmacokinetiek (PK), ALC, AMC, ANC en WBC-telling mogelijk gebruik gemaakt van een inwendige katheter.

Ongeveer 72 tot 24 uur voordat een onderzoeksbezoek gepland staat, wordt de deelnemer telefonisch benaderd om na te gaan of hij of zij op dat moment denkt een mogelijke infectie te hebben en om de deelnemer te herinneren het onderzoeksmiddel niet thuis in te nemen op de dag van het bezoek, aangezien de onderzoeksmedicatie tijdens het bezoek zal worden toegediend. Indien er sprake is van symptomen die duiden op een infectie kan het bezoek worden uitgesteld totdat de symptomen van infectie niet meer aanwezig zijn.

Noodgebruik van granulocytenkolonie-stimulerende factor (G-CSF) gedurende maximaal twee weken is toegestaan na overleg met de medische monitor. Indien een onderzoeker besluit dat een deelnemer aanhoudende, regelmatig geplande behandeling met G-CSF nodig heeft, moet de onderzoeksbehandeling van de deelnemer worden gestaakt of dient vroegtijdig ontslag te worden overwogen (paragraaf 5.4.1.1). Als er een noodbehandeling met G-CSF of antibiotica is ingezet tijdens of na het nulmetingsbezoek, moeten bezoeken voor ANC-metingen worden uitgesteld met minimaal 14 en maximaal 28 dagen na de laatste dosis G-CSF, of minimaal 7 dagen (of 5 halfwaardetijden, als dit langer is) en maximaal 28 dagen na de laatste dosis antibiotica voor de antibiotica in kwestie.

De deelnemers worden gevaccineerd met een Tdap (tetanus, difterie en pertussis)-vaccin en HPV 9-valent vaccin, recombinant (Gardasil®9) op basis van een vooraf vastgelegd schema, beginnend in week 13. De vaccinatie vindt plaats

volgens de desbetreffende vaccinatieschema's voor alle deelnemers, tenzij dit op basis van de standaardzorg niet is toegestaan. Hervaccinatie met Gardasil®9 vindt plaats volgens het vaccinatieschema voor deelnemers die voorafgaand aan het onderzoek volledig zijn gevaccineerd met Gardasil®9, tenzij dit op basis van de standaardzorg niet is toegestaan. Er worden antistofspecifieke titers, waaronder pertussistoxine, tetanus, humaan papillomavirus (HPV) 16 en HPV 18 verzameld in de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode bij nulmeting en in week 26, 39, 52 en EOZ.

In de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode wordt informatie over potentiële infecties verzameld via verschillende bronnen: een elektronische vragenlijst voor door de deelnemer gemelde bevindingen (PRO), de ClinRO-vragenlijst, informatie die wordt verzameld door het onderzoeksteam wordt verzameld en ingevoerd in het eCFR Bijwerkingen van bijzonder belang - Infecties en informatie en in documenten die zijn geüpload in het portaal voor infectiebeoordeling. Mogelijke infectievoorvallen worden geëvalueerd door een geblindeerd, onafhankelijk beoordelingscomité (AC), zoals beschreven in het AC-handvest. Het AC evalueert alle gegevens over mogelijke infecties en bepaalt of een voorval overeenkomt met een infectie, de kenmerken van de infectie, de ernst van de infectie en of een bepaalde deelnemer mogelijk in aanmerking komt voor vroegtijdig ontslag uit de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode om door te gaan in de open-label periode op basis van de ernst van de infectie. Het AC is hierbij de doorslaggevende beoordelaar van infecties voor de werkzaamheidsanalyse.

De Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) en Clinical Global Impression of Change (CGI-C) van wratten, vastgesteld door middel van een geblindeerde centrale beoordeling van de doel huidgebieden, worden gebruikt voor analyse van het samengestelde klinische eindpunt. Tijdens het nulmetingsbezoek worden elektronische dagboeken met daarin de PRO-vragenlijst overhandigd voor de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode. Daarbij hoort ook een trainingssessie voor deelnemers. De elektronische dagboeken moeten zowel tijdens de gerandomiseerde als de open-label periode dagelijks worden ingevuld.

De deelnemers moeten tot en met het bezoek in w

Onderzoeksproduct en/of interventie

Mavorixafor is een uit kleine moleculen bestaande, niet-competitieve, allosterische antagonist van de CXCR4 receptor van de tweede generatie. Het doseringsschema van mavorixafor is in zowel de gerandomiseerde periode als de open-label periode 400 mg eenmaal daags (ED) voor volwassenen. Voor adolescenten (12-17 jaar) met een gewicht van >50 kg is de dosis mavorixafor ook 400 mg ED. Adolescenten met een gewicht ≤50 kg krijgen 200 mg mavorixafor ED. Mavorixafor wordt toegediend als capsules met een dosisterkte van 100 mg. Referentietherapie, dosering en toedieningswijze: placebo (equivalent aantal overeenkomstige capsules)

Inschatting van belasting en risico

Het WHIM-syndroom is een ziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit, maar geen enkele behandeling die momenteel beschikbaar is, werkt in op het mechanisme dat aan de ziekte ten grondslag ligt. Mavorixafor is een oraal middel dat geschikt is om eenmaal daags toe te dienen. Het werkt direct en specifiek in op de moleculaire basis van de ziekte en zal naar verwachting werkzaam zijn bij doseringen die veilig en goed te verdragen zijn.

Voor patiënten die aan dit onderzoek deelnemen, zullen de potentiële klinische voordelen van mavorixafor (een experimentele, orale behandeling met een goede biologische beschikbaarheid die direct inwerkt op de moleculaire pathogenese van het WHIM-syndroom) opwegen tegen de potentiële risico's van het middel, indien deze risico's goed worden bewaakt en beheerst.

Contactpersonen

Publiek

X4 Pharmaceuticals Inc.

North Beacon Street 4th floor 61
Boston MA 02134
US

Wetenschappelijk

X4 Pharmaceuticals Inc.

North Beacon Street 4th floor 61
Boston MA 02134
US

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)

1. Ten minste 12 jaar oud zijn.
2. Het goedgekeurde toestemmingsformulier ondertekend hebben. Deelnemers die jonger zijn dan 18 jaar moeten (volgens de Nederlandse wetgeving) een goedgekeurd toestemmingsformulier ondertekenen en daarnaast een getekende toestemming van ouder/ voogd hebben.
3. Een op basis van genotypering vastgestelde CXCR4-mutatie hebben die overeenkomt met een WHIM-fenotype.
4. Ermee akkoord gaan een uiterst effectief anticonceptiemiddel te gebruiken, zoals beschreven in paragraaf 5.3.1.
5. Bereid zijn en in staat zijn om zich aan dit protocol te houden.
6. Bij screening een bevestigde ANC ≤ 400 cellen/ μl hebben, gedaan op een moment waarop de deelnemer geen klinisch aantoonbare infectie heeft. Er mag gebruikgemaakt worden van een plaatselijk laboratorium indien het centrale laboratorium niet beschikbaar is.
 - a) Indien de ANC lager is dan de ondergrens voor detectie voor het laboratorium en de totale WBC-telling lager is dan > 400 cellen/ μl , dan wordt de deelnemer beschouwd als in aanmerking komend voor het onderzoek.
 - b) Indien de ANC hoger is dan 400 cellen/ μl als gevolg van een recente infectie of ontsteking voorafgaand aan de screening, mag er nadat de infectie of ontsteking is verdwenen een nieuw bloedmonster worden genomen en worden bevestigd dat de ANC voldoet aan de inclusiecriteria (≤ 400 cellen/ μl).
 - c) Indien de deelnemer in de tijd tussen de screening en de nulmeting een infectie of ontstekingsperiode heeft die gevolgen kan hebben voor de ANC, of G-CSF ontvangt in de tijd tussen de screening en de nulmeting, kan het nulmetingsbezoek maximaal 4 weken worden uitgesteld tot kan worden bevestigd dat de ANC lager is dan 400 cellen/ μl .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekend met een systemische overgevoeligheid voor het geneesmiddel mavorixafor, een van de inactieve bestanddelen hierin of de placebo.
2. Is zwanger of geeft borstvoeding.

3. Heeft een voorgeschiedenis met een positieve serologie of virale belasting voor hiv of aids.
4. Heeft laboratoriumtestuitslagen bij screening die aan 1 of meerdere van de volgende criteria voldoen:
 - * Een positieve hepatitis-C-antistof-test, bevestigd door middel van een RNA polymerase chain reaction-reflextest voor het hepatitis-C-virus.
 - * Een positieve HBsAg- (hepatitis-B-oppervlakteantigeen) of HBcAb-test (hepatitis B-core-antigeen).
 - * Opmerking: als een deelnemer negatief test op HBsAg maar positief op HBcAb, kan de deelnemer toch in aanmerking komen voor deelname indien een reflextest bij de deelnemer positief is voor hepatitis-B-oppervlakteantistof (ook wel anti-HBsAg genoemd).
5. Heeft veiligheidslaboratorium-testuitslagen bij screening die aan 1 of meerdere van de volgende criteria voldoen:
 - * Hemoglobine < 8,0 g/dl
 - * Bloedplaatjes < 75.000 cellen/ μ l
 - * Een op basis van de MDRD-formule (aangepast dieet bij nieraandoeningen) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van ≤ 29 ml/min./1,73 m² (chronische nierziekte stadium 4 of 5)
 - * Aspartaataminotransferase in serum van $> 2,5 \times$ de normale maximale grenswaarde (ULN)
 - * Alanine-aminotransferase in serum van $> 2,5 \times$ ULN
 - * Totaal bilirubine van $> 1,5 \times$ ULN (tenzij dit een gevolg is van het syndroom van Gilbert, in welk geval een totaal aan bilirubine van $\geq 3,0 \times$ ULN en direct bilirubine van $> 1,5 \times$ ULN geldt)
6. Heeft in de 4 weken voorafgaand aan dag 1 een operatie onder volledige narcose ondergaan.
7. Heeft een van de volgende behandelingen gekregen:
 - * Plerixafor, in de 6 maanden voorafgaand aan dag 1.
 - * Chronisch of profylactisch gebruik van antibiotica (systemisch of via de luchtwegen), in de 4 weken voorafgaand aan dag 1.
 - * Chronisch of profylactisch gebruik van G-CSF of granulocytmacrofagenkolonie-stimulerende factor, binnen 2 weken van dag 1.
 - * Chronische of profylactische systemische toediening van glucocorticoïden(het equivalent van > 5 mg prednison per dag), in de 2 weken voorafgaand aan dag 1.
 - * Elke experimentele behandeling, binnen 5 keer de halveringstijd of in de 2 weken voorafgaand aan dag 1, afhankelijk van welke periode langer is. Alle eventuele in het verleden ondergane experimentele behandelingen moeten worden besproken met de medische monitor.
8. Neemt momenteel, of heeft in de 2 weken voorafgaand aan dag 1 medicatie gekregen die verboden is (zie paragraaf 6.4.1), vanwege potentiële interactie tussen geneesmiddelen.
9. Heeft bij de geplande start van het onderzoeksmiddel een klinisch gediagnosticeerde actieve infectie (wratten uitgezonderd) die potentieel de ANC-tellingen kan verhogen.
10. Heeft binnen 1 jaar een volledige splenectomie ondergaan.

11. Heeft een recente diagnose myelofibrose.
12. Heeft een medische voorgeschiedenis van hematologische maligniteiten.
13. Heeft een andere medische of lichamelijke aandoening die naar de mening van de onderzoeker mogelijk de veiligheid van de deelnemer of de naleving van het protocol door de deelnemer in gevaar brengt, of een succesvol verloop van het klinische onderzoek voor de deelnemer zou kunnen verhinderen.
14. Heeft een gecorrigeerd QT-interval volgens de formule van Fridericia van > 450 ms.

Opmerking: Waar mogelijk dienen de resultaten van het centrale laboratorium te worden gebruikt voor het bepalen van de laboratoriumwaarden bij screening. Er mag echter gebruikgemaakt worden van analyse door een plaatselijk laboratorium indien de centrale laboratoria niet beschikbaar zijn, of voor ongeplande bezoeken, herhaalde monsters of in plaats van monsters voor het centrale laboratorium die niet konden worden verwerkt of buiten het venster vielen.

Inclusiecriteria voor de open-label periode:

1. Heeft de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode afgerond of
2. Vroegtijdig ontslagen uit de gerandomiseerde, placebogecontroleerde periode, zoals beschreven in paragraaf 5.4.1.1
3. Blinding opgeheven (paragraaf 1.1.1).

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:	27-07-2021
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mavorixafor
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl

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	CTIS2024-518461-10-00
EudraCT	EUCTR2019-001153-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03995108
CCMO	NL70788.018.20