

Een multicenter, prospectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, klinisch onderzoek met parallelle- groepen voor het beoordelen van de doeltreffendheid en veiligheid van immunoglobuline intraveneus (humaan) Flebogamma® 5% DIF bij patiënten met het postpoliosyndroom

Gepubliceerd: 04-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Onderzoeken of maandelijkse infusies (elke vier weken) van intraveneus Flebogamma® 5% DIF in een behandelingsperiode van 1 jaar bij PPS-deelnemers beter zijn dan placebo door de lichamelijke prestatie te beoordelen, zoals gemeten door 2MWD. Voor fase...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55451

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Grifols-IG1104-Post-Polio Syndroom

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Ruggenmerg- en zenuwwortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

late effecten, Post-Poliomyelitis Syndrome; Polio

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Instituto Grifols, S.A.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Flebogamma DIF, IGIV, Immunoglobuline, Post Polio Syndroom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Lichamelijke prestatie (2MWD) vanaf de baseline tot het einde van de behandelingsperiode (tijdens laatste behandelingsbezoek - week 52).

Secundaire uitkomstmaten

Evalueren van klinisch effect van Flebogamma 5%DIF bij PPS-deelnemers door:

- beoordelen van pijn, zoals gemeten door de VAS-schaal van pijn, vergeleken met die van placebo
- evalueren van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), zoals gemeten volgens SF-36 PCS, vergeleken met die van placebo
- uithoudingsvermogen, zoals gemeten volgens 6MWD, vergeleken met die van placebo.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Intraveneus immuunglobuline (IVIG) is een therapeutisch preparaat van

samengevoegde polyspecifieke immuunglobuline G (IgG) verkregen uit het plasma van een groot aantal gezonde bloeddonors. Deze preparaten werden gecommercialiseerd in het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw ter vervanging van intramusculaire preparaten van polyspecifieke IgG, die de enige beschikbare vervangende therapie waren op dat moment voor patiënten met primaire of secundaire immunodeficiënties. IVIG is wijd verbreid beschikbaar geweest voor verscheidene indicaties, heeft een goed gedocumenteerd veiligheidsprofiel en, op basis van de opgedane ervaring, heeft het potentieel om voordeel te bieden aan patiënten met post-polio syndroom.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of maandelijkse infusies (elke vier weken) van intraveneus Flebogamma® 5% DIF in een behandelingsperiode van 1 jaar bij PPS-deelnemers beter zijn dan placebo door de lichamelijke prestatie te beoordelen, zoals gemeten door 2MWD.

Voor fase 1, de optimale dosis IVIG selecteren zoals vergeleken met het placebo.

Voor fase 2, de superioriteit van de geselecteerde dosis IVIG bepalen zoals vergeleken met placebo door de gegevens van fase 1 en 2 te combineren.

Onderzoeksopzet

parallelgegroepeerd klinisch onderzoek met een adaptieve opzet (flexibele groep peenvolgende opzet met adaptieve dosisselectie) bij deelnemers met PPS. Dit onderzoek bestaat uit twee fasen. De eerste fase (fase 1) is voor dosisselectie en de tweede fase (fase 2) is om de superioriteit (bevestiging van werkzaamheid) van Flebogamma® 5% DIF te bepalen in de wijziging in lichamelijke prestatie (loopafstand van twee minuten [2MWD]) zoals vergeleken met placebo en voor een algemene veiligheidsanalyse bij PPS-deelnemers. Andere klinische resultaten van betekenis worden ook geëvalueerd zoals pijn, gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), uithoudingsvermogen, vermoeidheid, spierkracht en loopactiviteit in het dagelijks leven.

Fase 1 is een evaluatie met drie groepen van twee dosisniveaus Flebogamma® 5% DIF (IVIG 1 g/kg en 2 g/kg lichaamsgewicht) en placebo gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1. Aan het einde van fase 1 (wanneer minstens 80% van de gerandomiseerde deelnemers de behandelingsperiode van fase 1 hebben voltooid) wordt een formele niet-geblindeerde tussentijdse analyse uitgevoerd door een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (independent Data Monitoring Committee [DMC]). Op basis van vooraf vastgestelde criteria wordt een van de dosissen Flebogamma® 5% DIF geselecteerd uit de twee actieve behandelingsgroepen in fase 1 om door te gaan naar fase 2 van het klinisch onderzoek. Daarna wordt in fase 2 een afzonderlijke cohort van deelnemers gerandomiseerd om de dosis Flebogamma® 5% DIF te krijgen die werd geselecteerd in fase 1 of placebo in een verhouding van 1:1 voor bevestiging van werkzaamheid en algemene veiligheidsanalyse. Tijdens beide fasen van het onderzoek wordt randomisatie gestratificeerd volgens het belangrijkste

getroffen deel van het lichaam, dat wil zeggen de onderste of bovenste ledematen.

Beide fasen, fase 1 en fase 2, bestaan uit een screeningsperiode (4 weken), een behandelingsperiode (52 weken) en een follow-up periode (24 weken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers krijgen elke 4 weken tijdens een behandelingsperiode van 52 weken intraveneuze infusies van het experimenteel product (onderzoeksmiddel of placebo). Een vensterperiode van ± 1 week is toegestaan voor elke infusie na infusie 1.

Inschatting van belasting en risico

Flebogamma is vervaardigd uit menselijk bloed dat infectueuze agentia kan bevatten zoals virussen die ziekte kunnen veroorzaken. Het risico dat Flebogamma een infectieus agens overbrengt is echter aanzienlijk verminderd door 1) het screenen van donors op eerdere blootstelling aan bepaalde virussen, 2) onderzoeken op de aanwezigheid van virale infecties en 3) inactiveren en/of verwijderen van virussen tijdens het productieproces. Ondanks deze veiligheidsmaatregelen is er een kleine kans dat deze producten ziekten kunnen overbrengen. Het voornaamste risico voor ziekten door Flebogamma is van infectieuze agentia die nog niet kunnen worden ontdekt via screening. De optimale dosis en frequentie van IVIG-cyclus is nog niet onderzocht in PPS, de rationale voor de dosissen, het doseringsschema en de behandelingsperiode is voornamelijk gebaseerd op ervaring in eerdere klinische onderzoeken van IVIG bij PPS en bij andere inflammatoire neuropathieën, zoals Guillain-Barré syndroom (GBS) of chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP), dat net als PPS een langzaam voortschrijdende ziekte is.

Contactpersonen

Publiek

Instituto Grifols, S.A.

Av. Generalitat 152
Sant Cugat del Vallès (Barcelona) 08174
ES

Wetenschappelijk

Instituto Grifols, S.A.

Av. Generalitat 152
Sant Cugat del Vallès (Barcelona) 08174
ES

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. Man of vrouw, in de leeftijd van 18-75 jaar.
2. Deelnemers die het schriftelijke toestemmingsformulier voor deelname aan het klinisch onderzoek begrijpen en vrijwillig hebben ondertekend en gedateerd.
3. Deelnemers met een BMI minder dan 30kg/m².
4. Deelnemers die voldoen aan de klinische criteria voor diagnose van PPS zoals bepaald door de March-of-Dimes.
5. Deelnemers die ambulant zijn of kunnen lopen met een wandelstok of andere hulpmiddelen of een rolstoel gebruiken (maar niet rolstoel-afhankelijk zijn).
6. Deelnemers die minstens twee recent verzwakte spiergroepen hebben veroorzaakt door PPS (zoals gedefinieerd in de medische geschiedenis), met ten minste één in een onderste ledemaat, zoals bepaald door medische voorgeschiedenis en met een MRC-schaalscore van 3 of hoger bij de MMT uitgevoerd bij het screeningsbezoek (SV - Screening Visit).
7. Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben (humane chorionische gonadotropine [HCG]-gebaseerde assay).
8. Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden en wiens seksuele partners hebben ingestemd om een aangetoonde betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken (d.w.z. hormonale methoden; barrièremethoden; intra-uteriene hulpmiddelen) om zwangerschap te voorkomen tijdens het klinisch onderzoek.
9. Deelnemers moeten bereid zijn om alle aspecten van het klinisch onderzoeksprotocol na te leven, waaronder afname van bloed en opslag op lange termijn van extra monsters voor de gehele duur van het onderzoek.

10. Deelnemers die in staat zijn om een 2MWD van minstens 50 meter te lopen tijdens het screeningsbezoek (SV) en EV/IV1.
11. Deelnemers die in staat zijn om een consistente baseline 2MWD te wandelen, dat wil zeggen dat het verschil in 2MWD tussen de SV en EV/IV1 niet meer is dan 10%.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers die behandeling met normaal humaan immuunglobuline hebben gekregen via intraveneuze, subcutane of intramusculaire toediening in de afgelopen 3 jaar.
2. Deelnemers die niet ambulant zijn (personen in rolstoel).
3. Deelnemers met slechte veneuze toegang.
4. Deelnemers met hardnekkige pijn die narcotica of andere psychotrope geneesmiddelen vereisen.
5. Deelnemers met een voorgeschiedenis van anafylactische reacties of ernstige reacties op alle van bloed afgeleide producten.
6. Deelnemers met een voorgeschiedenis van intolerantie voor elk bestanddeel van de experimentele producten, zoals sorbitol.
7. Deelnemers die corticosteroïden krijgen, behalve personen die ze nemen voor astma.
8. Deelnemers met een gedocumenteerde diagnose van hyperviscositeit of hypercoaguleerbare toestand of trombotische complicaties na polyklonale IVIG-therapie in het verleden.
9. Deelnemers met een voorgeschiedenis van recente (binnen het laatste jaar) myocardinfarct, beroerte of ongecontroleerde hypertensie.
10. Deelnemers die lijden aan congestief hartfalen, embolie of ECG-wijzigingen die instabiele angina pectoris of boezemfladderen aangeven.
11. Deelnemers met een voorgeschiedenis van chronisch alcoholisme of illegaal drugsmisbruik (verslaving) in de voorafgaande 12 maanden voor het screeningsbezoek.
12. Deelnemers met een actieve psychiatrische ziekte die naleving of communicatie met gezondheidszorgpersoneel verhindert.
13. Deelnemers met depressie met scores >30 zoals beoordeeld door de CES-D gevalideerde schaal.
14. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
15. Deelnemers met een medische aandoening waardoor deelname aan een klinisch onderzoek niet aan te raden is of die waarschijnlijk de evaluatie van de onderzoeksbehandeling en/of geschikte uitvoering van het klinisch onderzoek zal verhinderen naar het oordeel van de onderzoeker.
16. Deelnemers die momenteel of binnen 3 maanden voor het screeningsbezoek een experimenteel medisch product of hulpmiddel hebben gebruikt.
17. Deelnemers die waarschijnlijk niet de vereisten van het protocol zullen naleven of waarschijnlijk niet zullen meewerken of niet in staat zijn om een

serum-/plasmamonster voor opslag te geven voor de eerste infusie van experimenteel geneesmiddel.

18. Deelnemers met een bekende selectieve IgA-deficiëntie en serumantilichamen anti-IgA.

19. Deelnemers met een nierstoornis (d.w.z. serumcreatinine is meer dan 1,5 keer de bovengrens van normaal [ULN] voor het verwachte normale bereik voor het testlaboratorium).

20. Deelnemers met AST- of ALT-niveaus meer dan 2,5 keer de ULN voor het verwachte normale bereik voor het testlaboratorium.

21. Deelnemers met hemoglobineniveau <10 mg/dL, bloedplaatjesniveau <100.000/mm³, aantal witte bloedcellen <3,0 k/*L en ESR >50 mm/h of twee keer boven normaal.

22. Deelnemers met bekende seropositieve tot HCV, HIV-1 en/of HIV-2.

23. Personen met een voorgeschiedenis van fructose-intolerantie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-02-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Flebogamma DIF

Generieke naam: Immunoglobuline I.V.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 26-07-2021
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	EUCTR2013-004503-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02176863
CCMO	NL49498.018.14