

EEN UIT 2 DELEN BESTAAND GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBELDUMMY, ACTIEF GECONTROLEERD, MULTICENTER FASE II- ONDERZOEK NAAR DE VERVANGING VAN STEROÏDEN DOOR IFX-1 BIJ ACTIEVE GRANULOMATOSE MET POLYANGIITIS (GPA) EN MICROSCOPISCHE POLYANGIITIS (MPA)

Gepubliceerd: 20-12-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling is de werkzaamheid van behandeling met IFX-1 evalueren als een vervanging voor behandeling met glucocorticoïden (GC's) bij onderzoeksdeelnemers met GPA en MPA. Secundaire doelstellingen: *Het beoordelen van de veiligheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Vaataandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55826

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IFX-1-P2.5 IXchange

Aandoening

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: InflaRx GmbH

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IFX-1, polyangiitis, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het deel onderzoeksdeelnemers dat een klinische respons bereikt, gedefinieerd als een vermindering in de BVASv3 * 50% in week 16 ten opzichte van de Baseline (= beoordeling bij de keuring) en geen verslechtering in een lichaamssysteem. Voor onderzoeksdeelnemers die tot week 16 reddingstherapie krijgen, wordt het resultaat 'geen klinische respons' aangehouden.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het deel onderzoeksdeelnemers dat een klinische respons bereikt, gedefinieerd als een vermindering in de BVASv3 * 50% en geen verslechtering in een lichaamssysteem bij elke meting op alle tijdstippen, met uitzondering van week 16. Voor onderzoeksdeelnemers die reddingstherapie krijgen, wordt het resultaat 'geen klinische respons' gebruikt op elk tijdstip na de eerste toediening van de reddingstherapie.

2. Het deel onderzoeksdeelnemers met een klinische remissie, gedefinieerd als

een BVASv3 = 0 in week 16

3. Verandering van de Baseline (= beoordeling bij de keuring) BVASv3

totaalscore in week 16

4. Absolute waarden en absolute en relatieve verandering ten opzichte van dag 1

in de VDI in week 16

5. Absolute waarden en absolute en relatieve verandering ten opzichte van dag 1

in de PGA in week 16

6. Absolute waarden en absolute en relatieve verandering ten opzichte van dag 1

in eGFR in ml/min/1,73 m² in week 16

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GPA en MPA komen het meest voor bij oudere volwassenen, hoewel deze ziekten op alle leeftijden zijn gemeld. De incidentie van deze aandoeningen in de Verenigde Staten is ongeveer 6.000 nieuwe gevallen per jaar, en de geschatte prevalentie is 25.000 tot 30.000 gevallen. De totale incidentie van AAV in Europa ligt naar schatting tussen de 13 en ongeveer 20 per miljoen. Hoewel het aantal niet-geslaagde behandelingen en ziekterecidieven de laatste jaren zijn afgenomen als gevolg van de verbetering van de remissie-inductieschema's, hebben patiënten met MPA en GPA die behandeld worden met conventionele schema's een 9-voudig verhoogd sterfterisico in het eerste jaar, dat wordt toegeschreven aan infectie, hart- en vaatziekten, maligniteiten, activiteit van vasculitis en nieraandoeningen. Het is bewezen dat de huidige therapieën bijdragen aan meer dan de helft van dit verhoogde risico in plaats van de onderliggende ziekte zelf. De meeste bijwerkingen worden toegeschreven aan de hoge dosering van GC's, die nog steeds deel uitmaken van de standaardbehandeling van MPA en GPA. GC's hebben langdurige bijwerkingen, zoals osteoporose, het syndroom van Cushing, verhoogd infectierisico en risico op diabetes mellitus, en progressieve orgaanschade. Daarom kan de vervanging van GC's door IFX-1 de veiligheid op korte en lange termijn van de behandeling van MPA en GPA voor de remissie-inductie verbeteren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is de werkzaamheid van behandeling met IFX-1 evalueren als een vervanging voor behandeling met glucocorticoïden (GC's) bij onderzoeksdeelnemers met GPA en MPA.

Secundaire doelstellingen:

- *Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van IFX-1.
- *Het vergelijken van de GC-geïnduceerde toxiciteit van de standaarddosis GC en verlaagde dosis GC met de behandeling met IFX-1.
- *Het genereren van gegevens voor PK- en PD-modellering van de behandeling met IFX-1.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, actief gecontroleerd, multicenter fase II-onderzoek dat uit twee delen bestaat waarin de werkzaamheid van behandeling met IFX-1 wordt geëvalueerd als vervanging van GC's bij onderzoeksdeelnemers met GPA of MPA.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten dienen naar het onderzoeksziekenhuis te komen en bereid te zijn het vergelijkende onderzoeksmiddel en/of de placebo te krijgen volgens het doseringsschema. Ook zullen gegevens betreffende hun medische voorgeschiedenis en demografische gegevens worden verzameld. Ze moeten lichamelijke onderzoeken en onderzoeken van hun vitale functies ondergaan. Er zal een elektrocardiogram worden gemaakt. Er zal bloed en urine worden afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

In een farmaceutisch onderzoek als dit onderzoek is niet elk risico of elke bijwerking te voorspellen. Iedere persoon kan anders reageren op een onderzoeksmiddel.

Het vermogen van IFX-1 om GPA/MPA te behandelen in combinatie met immunosuppressieve therapie is nog niet aangetoond. Er worden minder aan GC gerelateerde bijwerkingen verwacht. Daarnaast is de veiligheid van IFX-1 onderzocht in drie fase II-onderzoeken, uitgevoerd met 48 onderzoeksdeelnemers met een vroege septische orgaanstoornis die behandeld werden met IFX-1. Over het algemeen was IFX-1 in al deze onderzoeken veilig en werd het goed verdragen, en werden er geen extra risico's waargenomen die gepaard gingen met de toediening van IFX-1.

Omdat IFX-1 een antilichaam/eiwit is, bestaat er wel een algemeen risico op anafylactische reacties. De onderzoeksdeelnemers die aan dit onderzoek meedoen, krijgen de behandeling met IFX-1 in het onderzoekscentrum, zodat er bij een eventuele anafylactische reactie passende behandeling en zorg beschikbaar is. Tot nu toe zijn er geen meldingen geweest van anafylactische reacties na

toediening van IFX-1 in klinische fase I- en II-onderzoeken. Het hypothetische voordeel van behandeling met IFX-1 weegt daarom op tegen de potentiële risico's voor de onderzoeksdeelnemers die aan dit onderzoek meedoen.

Contactpersonen

Publiek

InflaRx GmbH

Winzerlaer Str. 2
Jena 07745
DE

Wetenschappelijk

InflaRx GmbH

Winzerlaer Str. 2
Jena 07745
DE

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 * 18 jaar.
2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen van onderzoeksdeelnemer.
5 - EEN UIT 2 DELEN BESTAAND GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBELDUMMY, ACTIEF GECONT ...
11-05-2025

3. Diagnose GPA of MPA volgens de definities van de Chapel Hill Consensus Conference (CHCC).
4. Voorgeschiedenis van positieve antigeenspecifieke ANCA-testuitslag vanaf het moment van de diagnose of bij de keuring, of gedocumenteerd bewijs van anti-proteïnase-3 (anti-PR3) of anti-myeloperoxidase (anti-MPO) (voor nieuw gediagnosticeerde onderzoeksdeelnemers is een recente positieve antigeenspecifieke ANCA-testuitslag verplicht voor insluiting).
5. * 1 'belangrijk' item of * 3 andere items of * 2 items die betrekking hebben op de nieren op de Birmingham Vasculitis Activity Score Version 3 (BVASv3).
6. Nieuw gediagnosticeerde of teruggekeerde GPA of MPA waarvoor behandeling met CYC of RTX plus GC's nodig is.
7. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) * 20 ml/min/1,73 m².

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onderzoeksdeelnemers die aan een of meer van de volgende criteria bij de keuring voldoen, zijn niet geschikt om aan het onderzoek mee te doen:

1. Elke andere auto-immuunziekte waarbij meerdere systemen zijn betrokken, zoals vermeld in bijlage 18.4.
2. Vereist mechanische ventilatie vanwege alveolaire bloedingen bij de keuring.
3. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel (IMP), (d.w.z. GC, IFX-1) en/of hulpstoffen ervan.
4. Onderzoeksdeelnemer heeft het zeldzame erfelijke probleem galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.
5. Vereist behandeling van infecties, als volgt:
 - a. Chronische infectie waarvoor een anti-infectieuze therapie nodig is (zoals latente tuberculose, pneumocystis, aspergillose, cytomegalovirus, herpes simplexvirus, herpes zoster en atypische mycobacteriën) binnen 3 maanden voor de keuring.
 - b. Gebruik van intraveneuze antibacteriële, antivirale, antifungale of antiparasitaire middelen binnen 30 dagen na de keuring.
6. Huidig en/of voorgeschiedenis van (in de afgelopen 5 jaar) drugs- en/of alcoholmisbruik en/of -afhankelijkheid.
7. Aanwijzingen van hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) en/of humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Alleen onderzoeksdeelnemers met gedocumenteerde negatieve resultaten (binnen 4 weken voor de keuring) voor HBV, HCV en hiv of een negatieve test tijdens de keuring mogen deelnemen aan de studie.
8. Een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden bij de keuring:
 - a. Witte bloedcellen < 3.500/mm³
 - b. Bloedplaatjestelling < 100.000/mm³
 - c. Waardebereik (AST en/of ALT) * 2,5 keer de bovengrens van normaal (ULN)
 - d. Totaal bilirubine * 1,5 x ULN

e. Alkalische fosfatase (ALP) > 3 x ULN

9. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van maligniteit, lymfoproliferatieve of myeloproliferatieve aandoening met uitzondering van plaveiselcel- of basaalcelcarcinomen van de huid en baarmoederhalskanker in situ met curatieve chirurgische behandeling.

10. CYC of RTX binnen 12 weken voor de keuring hebben gehad of binnen 12 weken voordat CYC of RTX wordt gestart voor remissie-inductie binnen 2 weken voor de keuring.; Indien de onderzoeksdeelnemer AZA, MMF of MPS of MTX gebruikt, moeten deze geneesmiddelen worden stopgezet voordat de eerste dosis CYC of RTX wordt gegeven.

11. > 3 g cumulatieve intraveneuze GC's binnen 4 weken vóór de keuring hebben gehad (RTX intraveneuze GC premedicatie is afzonderlijk en telt niet in de 3 g)

12.a. Een orale dagelijkse dosis van een GC van > 10 mg prednison-equivalent gedurende meer dan 6 weken onafgebroken voorafgaand aan de keuring hebben gehad.

b. Een orale dagelijkse dosis van een GC van > 80 mg prednison-equivalent binnen 2 weken voor de keuring hebben gehad.

13. Een CD20-remmer, behandeling met anti-tumornecrosefactor, abatacept, alemtuzumab, elke andere experimentele of biologische therapie, intraveneuze immunoglobuline of plasma-uitwisseling, antithymocytenoglobuline of nierdialyse nodig hebben gehad binnen 12 weken vóór de keuring.

14. Een levende vaccinatie binnen 4 weken vóór de keuring hebben gehad of gepland tussen de keuring en week 2774.

15. Behandeling van actieve of latente tuberculose is gaande.

16. Zwanger zijn of borstvoeding geven.

17. Klinisch significant afwijkend elektrocardiogram (ECG) bij de keuring.

18. Vrouwelijke onderzoeksdeelnemers die kinderen kunnen krijgen en die niet bereid of in staat zijn om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken (Pearl-index < 1) tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste toediening van IFX-1/placebo-IFX-1 (tijdschema's voor de standaardbehandeling moeten in overweging worden genomen zoals beschreven staat in de respectievelijke voorschrijfinformatie). Anticonceptiemethoden die als zeer effectief worden beschouwd en de duur van de anticonceptie worden verder beschreven in sectie 7.7.

19. Aanwijzingen of vermoeden dat de onderzoeksdeelnemer zich mogelijk niet aan de vereisten van het onderzoeksprotocol zal houden.

20. De onderzoeksdeelnemer is een werknemer of direct familielid van een werknemer van de opdrachtgever (InflaRx GmbH).

21. De onderzoeksdeelnemer is gedetineerd of is gedwongen opgenomen in een instelling.

22. De onderzoeksdeelnemer heeft deelgenomen aan een experimenteel klinisch onderzoek in de 12 weken (of 5 halfwaardetijden van het eerdere IMP, afhankelijk van wat langer is) vóór de keuring, of is voornemens deel te nemen aan een ander experimenteel klinisch onderzoek tijdens deelname aan dit onderzoek.

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:	03-04-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Glucocorticosteroïde (GC)
Generieke naam:	PREDNISON
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IFX-1
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
8 - EEN UIT 2 DELEN BESTAAND GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, DUBBELDUMMY, ACTIEF GECONT ...	
11-05-2025	

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2021
Soort:	Amendement

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	EUCTR 2018-000768-2-NL
CCMO	NL67655.056.18