

Een open-label multi-center onderzoek zonder controlegroep naar de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van meerdere doses ELA026 bij deelnemers met Secundaire Hemofagocytische Lymfhistiocytose (sHLH).

Gepubliceerd: 08-04-2022 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primair • De veiligheid bepalen van ELA026, i.v. en s.c. toegediend aan adolescente en volwassen deelnemers met sHLH. • Het RP3D en het schema bepalen voor ELA026. Secundair • De werkzaamheid bepalen van ELA026, i.v. en s.c. toegediend aan adolescente...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55948

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Open-label onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van ELA026.

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

Sekundärer hämophagozytischer Lymphohistiozytose (sHLH)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Electra Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Electra Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: secundaire hemofagocyterende lymfohistiocytose (sHLH)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie van ongewenste voorvallen (adverse events - AE's), met inbegrip van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's), ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events - SAE's), sterfgevallen, AE's die tot terugtrekking uit het onderzoek hebben geleid
- Veiligheid, werkzaamheid, FD

Secundaire uitkomstmaten

- Beste respons na 4 weken, gedefinieerd als ofwel complete respons (CR), gemodificeerde complete respons (mCR), partiële respons (PR) of verbetering van de HLH beoordeeld aan de hand van objectieve klinische en laboratoriumparameters
- Plasmaconcentraties en FK-parameters van ELA026
- Verandering ten opzichte van baseline in monocyten en CRP
- Incidentie van Aantigeneesmiddel-antilichamen (ADA*s) tegen ELA026

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HLH is een zeldzaam en levensbedreigend ontstekingsyndroom dat wordt gekarakteriseerd door een ontregelde immuunfunctie. HLH is klassiek verdeeld in 2 typen; primaire HLH (pHLH) en secundaire HLH (sHLH).

sHLH is een zeldzaam en levensbedreigend ontstekingsyndroom dat wordt gekarakteriseerd door een ontregelde immuunfunctie. De ziekte gaat gepaard met een massale systemische ontstekingsreactie waarvoor patiënten een onmiddellijke en agressieve behandeling met intensive care nodig hebben.

Er zijn geen goedgekeurde therapieën beschikbaar voor sHLH. Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd met het onderzoeksgeneesmiddel ELA026, daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid van ELA026 bij mensen nog onbekend.

De voorgestelde klinische studie is een Fase 1b, open-label, multicenter studie om de veiligheid, werkzaamheid, PK en PD van ELA026 te onderzoeken na toediening van meerdere dosisniveaus bij adolescente en volwassen deelnemers met behandelingsnaïeve of recidiverende/refractaire sHLH.

De voorgestelde studie zal worden uitgevoerd bij maximaal 24 patiënten met de diagnose van sHLH ≥ 16 jaar. Op basis van de wetenschappelijke grondgedachte die het nut van ELA026 in sHLH ondersteunt, de aanzienlijke on vervulde behoefte en het potentiële voordeel/risicoprofiel, stelt de Sponsor voor om de ontwikkeling in sHLH op te starten.

Doel van het onderzoek

Primair

- De veiligheid bepalen van ELA026, i.v. en s.c. toegediend aan adolescente en volwassen deelnemers met sHLH.
- Het RP3D en het schema bepalen voor ELA026.

Secundair

- De werkzaamheid bepalen van ELA026, i.v. en s.c. toegediend aan adolescente en volwassen deelnemers met sHLH.
- Het farmacokinetische (FK) profiel bepalen van ELA026, i.v. en s.c. toegediend aan adolescente en volwassen deelnemers met sHLH.
- Het farmacodynamische (FK) effect bepalen van ELA026, i.v. en s.c. toegediend aan adolescente en volwassen deelnemers met sHLH.
- De immunogeniciteit bepalen van ELA026, i.v. en s.c. toegediend aan

adolescente en volwassen deelnemers met sHLH.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1b, open-label, multicenter onderzoek om de veiligheid, werkzaamheid, PK en PD van ELA026 te onderzoeken na toediening op meerdere dosisniveaus bij deelnemers met behandelingsnaïeve of recidiverende/refractaire sHLH. Vanaf de DMC-aanbeveling (uitgegeven op 1 december 2023) komen deelnemers met behandelingsnaïeve of vroeg-refractaire sHLH in aanmerking voor dit onderzoek. Vroeg-refractair wordt gedefinieerd als een deelnemer die ongeveer <1 week een op HLH gerichte therapie krijgt, met onvoldoende klinische of laboratoriumrespons, beoordeeld door de onderzoeker tijdens de screening (zie rubriek 5). Na ondertekening van een formulier voor geïnformeerde toestemming worden de deelnemers gescreend op deelname aan de studie. Deelnemers krijgen dexamethason als achtergrondtherapie voor sHLH en profylaxe voor bacteriële, virale en schimmel-/pneumocystisinfecties volgens lokale institutionele normen.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een behandelingsperiode van 12 weken (≥ 6 jaar), een veiligheidsfollow-upperiode, een optionele verlengingsfase voor deelnemers (≥ 12 jaar) die klinisch voordeel vertonen, kunnen worden behandeld op een van geval tot geval na de behandelingsperiode van 12 weken met goedkeuring van de sponsor, en een follow-upperiode op lange termijn met als algemene doelstellingen het evalueren van de veiligheid en het selecteren van een dosis en doseringsregime voor fase 3-testen.

Er wordt een eerste cohort van 3 deelnemers ingeschreven. Er kunnen maximaal ongeveer 20 deelnemers worden ingeschreven in Cohort 1 om ongeveer 3-6 evalueerbare deelnemers te verkrijgen. De initiële startdosis zal 0,1 mg/kg zijn. De aanvangsdosis wordt achtereenvolgens aan de eerste 3 deelnemers in het eerste cohort toegediend. Opeenvolgende deelnemers aan het eerste cohort krijgen pas een dosis toegediend als de voorgaande deelnemer gedurende minimaal 24 uur ten minste één dosis heeft ontvangen en verdragen. Vanaf protocolversie 3.8 zullen alle nieuw ingeschreven deelnemers in cohort 1 starten met aangepast dosisniveau 2 en een startdosis ontvangen van 0,1 mg/kg op dag 1, en 0,3 mg/kg op dag 2 en 3. Het Data Monitoring Committee (DMC) kan een nieuw startdosisniveau definiëren op basis van nieuwe gegevens.

De dosering van eventuele extra deelnemers die aan Cohort 1 worden toegevoegd, zal parallel plaatsvinden. In dit eerste cohort zal intra-deelnemer dosisescalatie worden toegepast om de voordelen/risico's bij deze deelnemers te maximaliseren en om het mogelijk te maken dat volgende cohorten de juiste startdosis krijgen.

Vanaf dag 1 (basislijn) zullen in aanmerking komende Cohort 1-deelnemers dagelijkse IV-infusies ELA026 ontvangen. Profylactische therapie moet worden gestart vóór de toediening van ELA026 en worden voortgezet tot voltooiing van de eerste 2 doses ELA026 voor elk dosisniveau (zie rubriek 6.7.1). Nadat een

individuele deelnemer 3 dagelijkse doses van een bepaald dosisniveau in cohort 1 heeft gekregen (of de startdosis van 0,1 mg/kg gevolgd door de dosis van 0,3 mg/kg op dag 2 en 3), wordt de dosis verhoogd totdat die deelnemer: 1) biomarker bewijs van verbetering vertoont, 2) een dosisbeperkende toxiciteit ontwikkelt, of 3) de maximaal toegestane dosis van 3 mg/kg ontvangt. Als dosisbeperkende toxiciteit optreedt bij de startdosis, kan de DMC ervoor kiezen een cohort met een lagere dosis toe te voegen. De intraveneuze toediening zal op dag 1 ruim 6 uur duren voor de eerste dosis van elk nieuw dosisniveau, en vervolgens meer dan 60 minuten voor de daaropvolgende doses als de eerste dosis goed wordt verdragen.

Om te worden ingeschreven in Cohort 1 moeten in aanmerking komende deelnemers ≥ 12 jaar oud zijn. Deelnemers uit cohort 1 die het medicijn verdragen en bij wie biomarker-bewijs van verbetering is aangetoond, zullen doorgaan met hetzelfde IV-dosisniveau tot ze week 4 hebben voltooid, waarna ze kunnen worden overgezet naar een SC-doseringsschema zoals bepaald door de DMC in combinatie met de Sponsor. De totale behandelingsduur bedraagt maximaal 12 weken. Bewijs van verbetering door biomarkers wordt gedefinieerd als:

- Monocytenreductie EN
- Serumferritinedaling $\geq 20\%$ vergeleken met de uitgangswaarde of de meest recente waarde voorafgaand aan de dosering op het volgende dosisniveau als uitgangswaarden ≥ 3000 ng/ml, OF als uitgangswaarden < 3000 ng/ml, elke daling van de ferritinespiegels gepaard gaat met een verbetering in een of meer van: nuchtere triglycerideniveaus, stollingsparameters of sIL2-receptorniveaus vergeleken met de uitgangswaarde.

Een DMC zal toezicht houden op het onderzoek en de totale veiligheids- en werkzaamheidservaring voor alle deelnemers beoordelen. De inschrijving voor Cohort 1 gaat door totdat ongeveer 3-6 evalueerbare deelnemers zijn ingeschreven of totdat de DMC besluit de inschrijving voor Cohort 2 te starten, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. De inschrijving kan doorgaan (geen pauze), tenzij een veiligheidssignaal wordt geëvalueerd.

Alle deelnemers aan Cohort 2 zullen worden ingeschreven met een vast dosisregime en een vaste toedieningsweg (IV of SC), zoals bepaald door de DMC.

Op basis van de veiligheids- en werkzaamheidservaringen uit Cohort 2 kan de DMC ook maximaal 2 extra cohorten toevoegen (Cohorten 3 en 4) om nieuwe vaste dosisregimes en/of dosisregimes voor specifieke sHLH-subtypes te onderzoeken.

Als voor cohorten 2, 3 en 4 een vast dosisregime wordt geselecteerd voor verdere evaluatie, kan de DMC elk cohort uitbreiden tot maximaal ongeveer 20 deelnemers om de voorlopige werkzaamheid van het dosisregime verder te onderzoeken. Als de DMC besluit om nog meer deelnemers met het vaste dosisregime uit Cohort 2 verder te evalueren, staat de inschrijving vanaf protocolwijziging 4.0 alleen open voor deelnemers ≥ 6 jaar oud die nog niet

eerder zijn behandeld of die vroeg refractair zijn voor SHLH.

Alle deelnemers moeten 4 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel een veiligheidsfollow-upbezoek afleggen. De overleving op de lange termijn zal worden geëvalueerd tot de voltooiing van het onderzoek (dat wil zeggen de datum waarop het laatste gegevenspunt dat nodig is voor statistische analyse of overlijden plaatsvindt bij de laatste deelnemer die evalueerbaar is bij de follow-up van de overleving op de lange termijn, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet). Deelnemers (≥ 12 jaar) die aanhoudend klinisch voordeel ondervinden, kunnen van geval tot geval worden behandeld na de behandelingsperiode van 12 weken, met goedkeuring van de Sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventienaam: ELA026 Type: Biologisch Dosisformulering: Oplossing voor Intraveneuze(IV)-infusie of Subcutane (SC)-injectie. Sterkte(s) Eenheidsdosis: Ieder flacon bevat 150 mg ELA026 (50 mg/mL) oplossing voor IV-infusie/SC-injectie. De dosering van ELA026 zal worden verdund met een normale zoutoplossing van 0.9% voor een totaal volume van 30 ml voor IV-infusies. Voor SC-toediening zal de dosering van ELA026 worden gegeven als een bolusinjectie, met een verdunning bij lagere doseringen, enkel indien nodig. Er kunnen meerdere subcutane injecties nodig zijn om de vereiste dosis ELA026 toe te dienen.

Toedieningsroute en instructies: 1. Cohort 1-dosisescalatiefase: IV-infusie gedurende 6 uur op dag 1 van elk dosisniveau. IV-infusie gedurende 60 minuten voor dag 2 en 3 van elk dosisniveau als de eerste dosis goed werd verdragen. 2. Cohort 1 Individuele vaste-dosisfase: IV-infusie gedurende 60 minuten of SC-injectie. 3. Cohorten 2, 3 en 4: SC-injectie of IV-infusie gedurende 6 uur voor de eerste dosis. IV-infusie gedurende 60 minuten voor de volgende dosissen als de eerste dosis goed wordt verdragen Doseringenniveau(s): Dosisniveau 1: 0,1 mg/kg Dosisniveau 2: 0,3 mg/kg Dosisniveau 3: 1 mg/kg Dosisniveau 4: 3 mg/kg IMP voorziening: ELA026 wordt aan het centrum voorzien door de sponsor of een aangewezen vertegenwoordiger. Verpakking en Labelling: ELA026 wordt geleverd als een vloeistof gevuld in een type 6R-flacon met een vulvolume van 3 ml. Labeltekst bevat minimaal het protocolnummer, lotnummer, opslagomstandigheden, deelnemer-ID en contactgegevens. Labels voldoen aan de wettelijke vereisten voor ELA026.

A. Niet-klinische interventies: 1. Totaal aantal interventies/procedures dat elke deelnemer moet krijgen als onderdeel van het onderzoeksprotocol. i. Patiënten toestemmings- en informatie formulier: 1 ii. Inclusie-/Exclusie Criteria: 1 iii. Demografische Gegevens en medische voorgeschiedenis: 1 iv. Concomitante medicatie: 39 v. Adverse events: 40 vi. Voorafgaande medicaties: 1 2. Als deze interventie/procedure routinematig aan de deelnemers zou worden gegeven als onderdeel van hun zorg buiten het onderzoek, hoeveel van het totaal zou dan routinematig zijn? i. Patiënten toestemmings- en informatie formulier: 0 ii. Inclusie-/Exclusie Criteria: 0 iii. Demografische Gegevens en medische voorgeschiedenis: 0 iv. Concomitante medicatie: 0 v. Adverse events: 0 vi. Voorafgaande medicaties: 0 3. Gemiddelde tijd nodig per interventie/procedure (minuten, uren of dagen) i. Patiënten toestemmings- en informatie formulier: 60 min ii. Inclusie-/Exclusie Criteria: 60 min iii. Demografische Gegevens en medische voorgeschiedenis: 30 min iv. Concomitante medicatie: 60 min v. Adverse events: 60 min vi. Voorafgaande medicaties: 30 min 4. Details over wie de interventie/procedure zal uitvoeren en waar deze zal plaatsvinden. i. Patiënten toestemmings- en informatie formulier:

De onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger zal de aard van het onderzoek uitleggen aan de deelnemer of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger en alle verdere vragen over het onderzoek beantwoorden.

ii. Inclusie-/Exclusie Criteria: De onderzoeksarts beoordeelt de in- en exclusiecriteria met de deelnemer om ervoor te zorgen dat de deelnemer nog steeds in aanmerking komt voor de studie. De deelnemer zal worden beoordeeld om te bepalen of hij/zij in aanmerking komt voor het onderzoek op basis van de in- en exclusiecriteria in het centrum.

iii. Demografische Gegevens en medische voorgeschiedenis: Door de onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger

iv. Concomitante medicatie: Concomitante medicatie die nodig is voor de gezondheid en het welzijn van de deelnemer en die de verdere beoordeling van het onderzoek niet verstoort, is toegestaan tijdens het onderzoek naar het oordeel van de onderzoekers. Dit omvat het gebruik van geschikte medicijnen voor de behandeling van AE's en/of gelijktijdige ziekten onder toezicht van de hoofdonderzoeker. Alle medicijnen moeten worden geregistreerd in het patiëntendossier en in het elektronisch CRF (Case Report Form).

v. Adverse events: De onderzoeker en andere bevoegde personen zijn verantwoordelijk voor het opsporen, het documenteren en vastleggen van gebeurtenissen die voldoen aan de definitie van een AE of SAE en zij blijven verantwoordelijk voor het opvolgen van AE's die ernstig zijn, waarvan wordt aangenomen dat ze verband houden met het onderzoek of studieprocedures, of die ertoe hebben geleid dat de deelnemer het onderzoek stopzette. AE's worden geclassificeerd volgens de NCI CTCAE, versie 5.

vi. Voorafgaande medicaties: Voorafgaande medicatie wordt besproken en geregistreerd tijdens de screening.

B. Klinische interventies:

1. Totaal aantal interventies/procedures dat elke deelnemer moet ontvangen als onderdeel van het onderzoeksprotocol.

i. PK bloedafname: 46

ii. PD bloedafname: 7

iii. Bloedafname voor cytokine onderzoeksanalyse: 7

iv. Bloedafname voor ADA: 2

v. Cardiale telemetriebewaking: 15

vi. Oplosbare CD25-analyse: 5

vii. Bloedafname voor verder verkennende analyse: 5

2. Als deze interventie/procedure routinematig aan de deelnemers zou worden gegeven als onderdeel van hun zorg buiten het onderzoek, hoeveel van het totaal zou dan routine zijn?

i. PK bloedafname: 0

ii. PD bloedafname: 0

iii. Bloedafname voor cytokine onderzoeksanalyse: 0

iv. Bloedafname voor ADA: 0

v. Cardiale telemetriebewaking: 0

vi. Oplosbare CD25-analyse: 0

vii. Bloedafname voor verder verkennende analyse: 0

3. Gemiddelde benodigde tijd per interventie/procedure (minuten, uren of dagen)

i. PK bloedafname: 10 min

ii. PD bloedafname: 10 min

iii. Bloedafname voor cytokine onderzoeksanalyse: 10 min

iv. Bloedafname voor ADA: 10 min

v. Cardiale telemetriebewaking: 120 min

vi. Oplosbare CD25-analyse: 10 min

vii. Bloedafname voor verder verkennende analyse: 10 min

4. Details over wie de interventie/procedure zal uitvoeren en waar deze zal plaatsvinden

i. PK bloedafname: De onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger in het centrum.

ii. PD bloedafname: De onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger in het centrum.

iii. Bloedafname voor cytokine onderzoeksanalyse: De onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger in het centrum.

iv. Bloedafname voor ADA: De onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger in het centrum.

v. Cardiale telemetriebewaking: De onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger in het centrum.

vi. Oplosbare CD25-analyse: De onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger in het centrum.

vii. Bloedafname voor verder verkennende analyse: De onderzoeksarts of zijn/haar vertegenwoordiger in het centrum.

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke nadelen en risico's van deelname aan het onderzoek zijn dat

patiënten een reeks routinematige onderzoeken zullen ondergaan die ongemakkelijk of enigszins pijnlijk kunnen zijn. Onderzoeksprocedures verwant aan de ziekte behandeling worden in het ziekenhuis uitgevoerd door een gekwalificeerde verpleegkundige, arts of naar behoren opgeleide gezondheidswerker.

In de loop van de proef zullen strategieën worden geïmplementeerd om het risico van de deelnemers aan de studie te minimaliseren; deze omvatten nauwlettende monitoring van de gezondheidstoestand van patiënten door verlengde ziekenhuisopname van deelnemers aan de studie voor de behandeling van sHLH in centra met toegang tot apparatuur voor spoedeisende hulp.

Alle patiënten worden volledig geïnformeerd over alle onderzoekstesten en wat er van hen vereist wordt om deel te nemen aan het onderzoek. Elke patiënt zal worden gevraagd om het toestemmingsformulier in te vullen om deel te nemen aan het onderzoek. Patiënten zal worden gevraagd om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor screeningstesten en ook om schriftelijke geïnformeerde toestemming voor onderzoeksspecifieke activiteiten.

ELA026 is niet eerder bij mensen getest; daarom zijn de risico's van het gebruik van dit medicijn nog niet bekend. Gedurende het onderzoek zal de gezondheid van de proefpersoon regelmatig worden gecontroleerd en indien nodig zal passende medische interventie beschikbaar zijn. De enige informatie over bijwerkingen is afkomstig uit studies in dieren.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een verlaagd aantal witte bloedcellen veroorzaken, wat tot infecties kan leiden. Soms kunnen deelnemers allergisch reageren. De potentiële risico's op basis van niet-klinische onderzoeken zijn beschreven in de Investigator's brochure (rubriek 6.9).

Risico verbonden aan de studieprocedures:

Bloedmonsters: Kan ongemak, pijn en lichte infectie veroorzaken, maar het kan gemakkelijk worden behandeld.

Hartbewaking: EKG-elektroden kunnen lokale allergische reacties veroorzaken.

Abdominale echografie: er is geen risico.

Maatregelen om het risico van de studiedeelnemer te minimaliseren zijn onder meer:

- Lagere dosisniveaus, tragere infusie en sequentiële dosering in de eerste cohort.
- Premedicatie met steroïden, antihistaminica.
- Monitoring door middel van laboratoriumparameters, evenals harttelemetrie, pulsoxymetrie en bloeddrukmetingen voor, tijdens en na toediening van het geneesmiddel.
- Beschikbare interventionele ondersteuning.

Vanwege COVID zal de sponsor voortdurend beoordelen of de beperkingen die zijn

opgelegd door de COVID-19-noodsituatie bij de implementatie van het protocol nieuwe veiligheidsrisico's opleveren voor studiedeelnemers, en of het haalbaar is om deze risico's te beperken door studieprocessen en/of -procedures aan te passen.

Algemeen voordeel: Risico Conclusie:

Rekening houdend met de maatregelen die zijn genomen om het risico voor deelnemers die aan dit onderzoek deelnemen te minimaliseren, worden de mogelijke risico's die in verband gebracht zijn met ELA026, gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die deelnemers met sHLH kunnen hebben.

Contactpersonen

Publiek

Electra Therapeutics Inc.

201 Haskins Way, 5th floor
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Electra Therapeutics Inc.

201 Haskins Way, 5th floor
South San Francisco CA 94080
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd

1. ≥ 12 jaar op het tijdstip van de sHLH-diagnose (cohort 1)

2. ≥ 6 jaar op het tijdstip van de sHLH-diagnose (cohorten 2-4)

Type deelnemer en ziektekenmerken (cohort 1-2)

1. Behandelingsnaïef (alleen deelnemers ≥ 12 jaar oud), OF

2. Recidiverend of refractair van sHLH, gedefinieerd als:

a. Deelnemer heeft niet gereageerd op 2 weken behandeling met tocilizumab, anakinra of een andere HLH-therapie met een daling in serumferritine van minder dan 50%, OF

b. Deelnemer heeft 4 doses etoposide gekregen met een daling in serumferritine van minder dan 50% 72 uur na de laatste dosis, OF

c. Op basis van het geval zoals bepaald door de medisch monitor.

Type deelnemer en ziektekenmerken (cohort 2 overeenkomstig wijziging 4, cohort 3-4)

1. Behandelingsnaïef OF

2. Vroeg refractair van sHLH, gedefinieerd als:

a. De deelnemer die ongeveer < 1 week een op HLH gerichte therapie heeft gekregen, vertoont een onvoldoende klinische of laboratoriumreactie naar oordeel van de onderzoeker tijdens de screening, OF

b. Op basis van het geval zoals bepaald door de medisch monitor.

3. Deelnemers moeten voldoen aan een van de volgende criteria:

a. Deelnemer heeft een bevestigde diagnose van sHLH (met inbegrip van MAS) op basis van het voldoen aan ten minste 5 van de 8 gewijzigde HLH-2004-criteria hieronder. Deze criteria zijn mogelijk voorafgaand aan de screeningsperiode getoetst. Deelnemers die niet voldoen aan ten minste 5 van de 8 gewijzigde HLH-2004-criteria kunnen per geval worden bekeken als de diagnose van sHLH klinisch is vastgesteld, in het bijzonder wanneer een van de criteria een resultaat van een gespecialiseerde test is die is uitgevoerd is door een referentielaboratorium en nog niet beschikbaar is.

Klinische criteria

1. Koorts

2. Splenomegalie

Laboratoriumcriteria

1. Cytopenie (die ≥ 2 van de 3 lijnen in het perifere bloed aantast):

Hemoglobine (< 90 g/l), plaatjes ($< 100 \times 10^9$ /l), neutrofielen ($< 1,0 \times 10^9$ /l)

2. Hypertriglyceridemie en/of hypofibrinogenemie:

Nuchtere triglyceriden ≥ 265 mg/dl of $\geq 3,0$ mmol/l, fibrinogeen $\leq 1,5$ g/l

Histopathologische criteria

1. Hemofagocytose in beenmerg of milt of lymfeklieren of lever

2. Geringe of afwezige activiteit van de NK-cellen (overeenkomstig de referentie van het laboratorium)
3. Ferritine ≥ 500 microgram/l (of ng/ml)
4. Verhoogd sCD25 (bijv. oplosbaar CD25, ook bekend als oplosbare IL-2 receptor)

OF

b. Deelnemers kunnen een diagnose hebben gekregen van met een maligniteit geassocieerde HLH (mHLH) door te voldoen aan de geoptimaliseerde HLH inflammatoire (optimized HLH inflammatory, OHI)-index van sCD25 >3900 U/ml (of 23.400 in pg/ml) en ferritine >1000 ng/ml (Zoref-Lorenz et al, 2022).

Geslacht en anticonceptie

1. Mannelijk of vrouwelijk

Het gebruik van anticonceptie door mannen of vrouwen moet in overeenstemming zijn met de lokale voorschriften betreffende de anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische studies.

2. Vrouwelijke deelnemers moeten ofwel onvruchtbaar zijn (d.w.z. vóór de menarche of postmenopauzaal door voorgeschiedenis zonder menstruatie gedurende ≥ 1 jaar; of een voorgeschiedenis hebben van hysterectomie, bilaterale tubaligatie of bilaterale oöforectomie) of, indien zij zwanger kunnen worden, een negatieve serumzwangerschapstest hebben vóór deelname aan de studie en bereid zijn om ten minste een van de volgende zeer effectieve geboortebeperkingsmethoden ($< 1\%$ mislukkingen per jaar) te gebruiken vanaf ten minste 28 dagen vóór de eerste inname van het studiegeneesmiddel tot 30 dagen na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel:

- a. Werkelijke onthouding - wanneer dit strookt met de verkozen en de gebruikelijke levensstijl van de deelnemer - van geslachtsgemeenschap met een persoon van het andere geslacht;
- b. Geslachtsgemeenschap met een gevasectomiseerde man;
- c. Hormonaal vrouwelijk anticonceptiemiddel (oraal, parenteraal, intravaginaal, implanteerbaar of transdermaal) gedurende ten minste 3 opeenvolgende maanden voorafgaand aan de toediening van het studiemiddel (indien niet klinisch gecontraïndiceerd zoals bij borst-, eierstok- en endometriumkanker);
- d. Gebruik van een intra-uterien anticonceptiemiddel.

3. Mannelijke deelnemers moeten bereid zijn om een condoom te gebruiken tijdens vaginale geslachtsgemeenschap met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen, gedurende de gehele studie en tot 60 dagen na de laatste dosis.

Geïnformeerde toestemming

1. Deelnemer of wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger(s) (LAR) die in staat is (zijn) om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven en die voldoet (voldoen) aan de voorwaarden en beperkingen die in de ICF en in dit protocol worden genoemd.
2. Minderjarige deelnemers moeten in staat zijn om schriftelijke toestemming te geven voor de leeftijd die van toepassing is (overeenkomstig lokale wettelijke voorschriften).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische aandoeningen

1. Bekende of eerdere behandeling voor primaire HLH.
2. Een andere significante, gelijktijdige, ongecontroleerde medische aandoening die naar de mening van de onderzoeker een contra-indicatie is voor deelname aan deze studie.
3. Onbekende trigger voor sHLH.
4. Actieve, recidiverende/refractaire maligniteit waarvoor geen passende therapieën beschikbaar zijn waarmee de maligniteit die de HLH triggert kan worden behandeld.
- 5.

Eerdere/gelijktijdige behandeling

1. Allogene hemopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) binnen 100 dagen voor de eerste dosis van ELA026.
2. Doorlopende toediening van behandelingen die voornamelijk worden gebruikt voor de behandeling van HLH (met uitzondering van dexamethason).
3. Levend of verzwakt vaccin ontvangen binnen 6 weken of vaccinatie met bacillus Calmette Guerin (BCG) binnen 12 weken voor de screening.

Andere

1. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergie voor dexamethason.
2. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergie voor een van de bestanddelen van ELA026.
3. Momenteel borstvoeding geven.
4. Niet bereid of niet in staat om zich te houden aan de instructies voor de behandeling en de studie .

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 8
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ELA026
Generieke naam: ELA026

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-07-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2021-001387-20-NL
CCMO	NL79393.000.22

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial never started