

Veiligheid en effectiviteit van ALXN1720 in volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis

Gepubliceerd: 18-01-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508284-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is om de veiligheid en werkzaamheid van ALXN1720 voor de behandeling van gMG bij volwassenen met auto-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56009

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALXN1720-MG-301 (PREVAIL)

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Spieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Myasthenia gravis; spierzwakte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Alexion

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALXN1720, Complement C5 remmer, Gegeneraliseerde Myasthenia gravis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline in Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living

(MG-ADL) Totaalscore in week 26.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering van baseline in kwantitatieve Myasthenia Gravis (QMG) totaalscore in week 26
- Percentage respondenten op basis van verlaging van de MG-ADL-totaalscore in week 26
- Percentage respondenten op basis van verlaging van de QMG-totaalscore in week 26
- Verandering van baseline in Myasthenia Gravis Composite (MGC) totaalscore in week 26

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MG is een zeldzame, invaliderende ziekte die wordt gekenmerkt door het falen van de neuromusculaire signaaloverdracht. De geschatte prevalentie van MG ligt tussen 145 en 361 per miljoen personen. MG kan op elke leeftijd aanwezig zijn. De incidentie van vrouwen piekt echter in het derde decennium van het leven, terwijl de incidentie van mannen piekt in het zesde of zevende decennium. Door grote vooruitgang in de behandeling van MG is de mortaliteit gedaald tot 1,5%, een niveau dat vergelijkbaar is met dat van de algemene bevolking. Ondanks deze verbeterde algehele prognose komen acute ziekte-exacerbaties met mogelijk levensbedreigende hypoventilatie nog steeds voor en blijven deze een ernstige zorg. Vrijwillige spiercontractie vereist de afgifte van acetylcholine uit

zenuwuiteinden bij de NMJ. Patie*nten met MG produceren auto-antilichamen die zich richten op de AChR of eiwitten die betrokken zijn bij de vorming van AChR-clusters op het oppervlak van spiervezels, bijv. spierspecifieke tyrosinekinase. Bij de meeste patie*nten met MG worden antilichamen tegen AChR gedetecteerd (> 80%). Activering van de terminale complementroute draagt bij aan de pathofysiologie van MG bij patie*nten die auto-antilichamen tegen de AChR tot expressie brengen. De receptor bevindt zich op de NMJ van spiervezels. De activering ervan is essentieel voor de beweging van de skeletspieren. Aangenomen wordt dat complementrekrutering in aanwezigheid van antilichamen tegen de AChR bijdraagt aan MG door de NMJ te beschadigen door vorming van de MAC. Het blokkeren van terminale complementactiviteit is een gevestigde behandelingsbenadering van MG. De werkzaamheid ervan is aangetoond in onafhankelijke centrale onderzoeken met eculizumab en ravulizumab, twee monoklonale antilichamen die de enzymatische splitsing van C5 remmen. Zowel eculizumab als ravulizumab zijn goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) voor de behandeling van gMG. C5 is een sleutelcomponent van de terminale complementroute. Net als eculizumab en ravulizumab remt ALXN1720 de splitsing van C5 in de biologisch actieve complementcomponenten C5a en C5b. Op basis van het gedeelde werkingsmechanisme kan ALXN1720 op vergelijkbare wijze klinische werkzaamheid vertonen bij deelnemers met gMG bij doses die een equivalent niveau van C5-remming bereiken. Het voorgestelde ALXN1720-doseringsschema in deze fase 3-studie zal naar verwachting volledige remming van het terminale complement bereiken, gedefinieerd als vrij C5 < 0,5 g/ml in het serum gedurende de gehele behandelingsperiode bij patie*nten met gMG. In vergelijking met conventionele antilichamen heeft ALXN1720 een laag molecuulgewicht, waardoor het kan worden geconcentreerd in kleine volumes die geschikt zijn voor SC-injectie. Een ander voordeel van ALXN1720 is de lange halfwaardetijd, waardoor handige doseringsintervallen van eenmaal per week mogelijk zijn.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508284-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is om de veiligheid en werkzaamheid van ALXN1720 voor de behandeling van gMG bij volwassenen met auto-antilichamen tegen AChR (AChR+) te evalueren. De studie zal ook de veiligheid en prestaties van het toedieningshulpmiddel (de PFS-SD) evalueren.

Onderzoeksopzet

ALXN1720-MG-301 is een fase-3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, multicenter studie om de veiligheid en werkzaamheid van ALXN1720 bij volwassenen met gMG te evalueren. Het onderzoek omvat 3 perioden: screening ($\leq$ 4 weken), gerandomiseerde

gecontroleerde behandeling (RCT; 26 weken) en open-label verlenging (96 weken). Randomisatie vindt plaats in de RCT-periode 1:1, of ALXN1720 of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen ALXN1720 of placebo, beide toegediend via wekelijkse subcutane injectie met behulp van een voorgevulde spuit met veiligheidsapparaat (PFS-SD).

Inschatting van belasting en risico

Er zal een wekelijkse dosis studiemedicatie worden ontvangen via 1 of 2 subcutane injectie(s). In de eerste 5 weken zal de proefpersoon elke week naar het ziekenhuis komen om de injectie(s) te ontvangen en om getraind te worden in het zelf toedienen van de injectie(s). Daarna kan de proefpersoon de injectie(s) thuis zelf toedienen (of door een verzorger laten toedienen). De proefpersoon dient een elektronisch dagboek in te vullen na elke toediening van studiemedicatie. Er volgen afwisselend bezoeken op afstand en bezoeken in het ziekenhuis, waarbij de frequentie van bezoeken aan het ziekenhuis verminderd in de loop van het onderzoek. In het totaal zijn er 39 bezoeken in ongeveer 2,5 jaar waarvan 24 in het ziekenhuis en 15 op afstand. De proefpersoon wordt gevraagd meerdere vragenlijsten in te vullen een dag voor elk bezoek aan het ziekenhuis.

Er is een klein risico op een ernstige meningokokken infectie, daarom ontvangen proefpersonen een vaccinatie tijdens screening indien ze deze nog niet hebben gehad in de afgelopen 3 jaar. Als de proefpersoon niet meer dan 2 weken na de vaccinatie kan wachten om met de studiemedicatie te starten, krijgt de proefpersoon profylactische antibiotica.

Acute ziekte-exacerbaties met mogelijk levensbedreigende hypoventilatie komen nog steeds voor en blijven een ernstige zorg. De potentiële risico's die zijn geïdentificeerd voor deelnemers in verband met de toediening van ALXN1720 en het gebruik van de PFS-SD worden als gerechtvaardigd beschouwd vanwege de maatregelen die zijn genomen om deze risico's te minimaliseren en de verwachte voordelen die deelnemers met gMG kunnen krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121
Boston MA 02210

NL

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121

Boston MA 02210

NL

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)

- Moet $\geq$ 18 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming
- Diagnose van MG met gegeneraliseerde spierzwakte die voldoet aan de klinische criteria gedefinieerd door Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Klasse II, III of IV
- Positieve serologische test op auto-antilichamen tegen AChR.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van thymectomie of een andere thymusoperatie binnen 12 maanden voorafgaand aan screening
- Onbehandelde maligniteit van de thymus, carcinoom of thymoom
- Geschiedenis van Neisseria meningitidis-infectie
- Zwangerschap, borstvoeding of voornemen om in de loop van het onderzoek

zwanger te worden.

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:	10-09-2024
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Voorgevulde injectiespuit met veiligheidspen
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ALXN1720
Generieke naam:	gefurulimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2023
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: 10-10-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-03-2024
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
CTIS	CTIS2023-508284-77-00
EudraCT	EUCTR2022-000460-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05556096
CCMO	NL82162.018.22