

Een twee-cohorten open-label, multicenter onderzoek met één groep ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van emapalumab bij kinderen en volwassenen met macrofaag activatie syndroom (MAS) bij de ziekte van Still (inclusief juveniele idiopathische artritis en de ziekte van Still met aanvang op volwassen leeftijd), of met MAS bij systemische lupus erythematosus

Gepubliceerd: 21-04-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516153-52-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het aantonen van de werkzaamheid van emapalumab bij de behandeling van patiënten in: • Cohort 1: Macrofaag...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52297

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

macrofaag activatie syndroom, MAS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Swedish Orphan International

Overige ondersteuning: Sobi AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: macrofaag activatie syndroom, MAS, ziekte van Still

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheids-eindpunt:

- Aandeel patiënten met volledige respons (CR) in week 8 na de eerste

toediening van emapalumab.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Afbouw van GC*s tot een dosis < 50% van prednisolon (PDN)-equivalent bij de start van emapalumab of tot dezelfde (of lagere) dosis die is toegediend

voorafgaand aan het optreden van MAS (bij patiënten die al behandeld zijn voor de onderliggende aandoening), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet op enig moment tijdens het onderzoek.

- Afbouw van GC*s tot ≤ 1 mg/kg/dag PDN-equivalent op enig moment tijdens het

onderzoek.

- Tijd tot het bereiken van afbouw van GC*s (zoals gedefinieerd bij de twee bovenstaande opsommingstekens).
- Tijd tot eerste CR.
- Aandeel patiënten met OR, gedefinieerd aan de hand van CR of partiële response (PR).
- Tijd tot eerste OR, gedefinieerd aan de hand van CR of PR.
- Terugkerend MAS op enig moment na het bereiken van CR
- Terugtrekking uit het onderzoek vanwege gebrek aan respons, beslist door de onderzoeker.
- Overlevingstijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MAS zal leiden tot een abnormaal hoge productie van interferon gamma (IFN γ), een eiwit waarvan wordt aangenomen dat het verantwoordelijk is voor te veel ontsteking in het lichaam. Deze ontsteking kan veel schade toebrengen aan uw weefsels en organen en kan verantwoordelijk zijn voor hoge temperatuur (koorts), gewrichtspijn, bloeding en toename van de grootte van sommige lichaamsorganen zoals de lever. De ontsteking kan ook leiden tot andere ernstige complicaties in uw organen en kan levensbedreigend zijn. Om deze overdreven ontsteking te bestrijden, is een dringende en agressieve behandeling en constant medisch toezicht vereist. Tot op heden is er geen specifieke medische behandeling tegen MAS goedgekeurd door een gezondheidsinstantie, vooral als de ziekte niet onder controle is met de hoge dosis corticosteroïden.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516153-52-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Het aantonen van de werkzaamheid van emapalumab bij de behandeling van patiënten in:

- Cohort 1: Macrofaag Activatie Syndroom (MAS) in de context van systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) en de ziekte van Still met aanvang op volwassen leeftijd (AOSD).
- Cohort 2: MAS in de context van pediatrische en volwassen systemische lupus erythematosus (SLE).

Secundaire doelstellingen:

- Het aantonen van de werkzaamheid van emapalumab met betrekking tot het afbouwen van glucocorticoïden (GC*s).
- Het beoordelen van de tijd tot aanvang van respons op behandeling met emapalumab.
- Het beoordelen van de werkzaamheid van emapalumab met betrekking tot algemene respons (OR).
- Het beoordelen van de aanhoudende werkzaamheid van behandeling met emapalumab.
- Het beoordelen van de overleving van de patiënt na behandeling met emapalumab.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van emapalumab.
- Het beoordelen van de door de patiënt gemelde resultaten van MAS bij met emapalumab behandelde patiënten.
- Het bepalen van het farmacokinetische (PK-) profiel van emapalumab.
- Het bepalen van het farmacodynamische (PD-) profiel van emapalumab.
- Het bepalen van de immunogeniciteit van emapalumab.

Verkennde doelstellingen:

- Het verkennen van de samenhang tussen PD-parameters en relevante laboratoriumparameters per cohort.

Onderzoeksopzet

Onderzoek NI-0501-14 is een open-label-, interventioneel fase 2/3-onderzoek met 2 cohorten en een enkele groep in meerdere centra.

In het onderzoek worden pediatrische en volwassen patiënten tussen 6 maanden en 80 jaar oud met verschillende etiologieën van MAS ingeschreven. Deze patiënten zullen worden toegewezen aan verschillende cohorten, op basis van hun onderliggende ziekte:

- Cohort 1: MAS in de context van sJIA en AOSD.
- Cohort 2: MAS in de context van pediatrische en volwassen SLE.

Elk cohort in dit onderzoek is opgezet als een onderzoek met één enkele groep en zal bestaan uit 2 fasen: één Inlooffase en één Interventiefase.

In de Inlooffase zullen patiënten worden ingeschreven zoals gedefinieerd in cohort 1 en 2, en voor wie behandeling met GC*s noodzakelijk is. Deze patiënten zullen worden behandeld op basis van de beslissing van de onderzoeker. Patiënten zullen worden opgevolgd gedurende maximaal 12 weken, of

totdat een MAS- remissie wordt bereikt op basis van een beoordeling van de onderzoeker, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Alles dient in het werk te worden gesteld om patiënten in te schrijven te beginnen vanaf de inloophase (d.w.z. voordat gestart wordt met behandeling met GC*s). Er dient echter opgemerkt te worden dat deze fase niet verplicht is, en om die reden kunnen patiënten direct deelnemen aan het onderzoek in de interventiefase. Patiënten bij wie ook GC*s plus andere MAS- behandelingen hebben gefaald en die voldoen aan alle geschiktheidscriteria, kunnen worden ingeschreven in de interventiefase. Indien op enig moment tijdens de inloophase patiënten een inadequate respons op GC*s vertonen en daarnaast voldoen aan alle geschiktheidscriteria van de interventiefase, zullen zij uitgenodigd worden om door te gaan in de interventiefase van het onderzoek. Inschrijving in de inloophase zal worden bereikt zodra de laatste patiënt van de interventiefase is ingeschreven. Op het moment dat de inschrijving in de interventiefase is voltooid, zal aan patiënten die de inloophase voltooien de behandeling met emapalumab en inschrijving in de interventiefase indien nodig niet worden geweigerd, en wanneer aan alle geschiktheidscriteria is voldaan. Een hernieuwde behandeling met emapalumab is toegestaan gedurende de lange-termijn opvolgingsperiode van het onderzoek indien patiënten een terugkeer van MAS laten zien.

Een tussentijdse analyse ter beoordeling van de werkzaamheid zal worden uitgevoerd nadat 16 behandelde patiënten in cohort 1 8 weken na de eerste dosis emapalumab hebben bereikt, of eerder indien de patiënten zijn gestopt met het onderzoek. Inschrijving in cCohort 1 kan worden afgesloten op basis van resultaten van deze tussentijdse analyse. De gegevens uit de tussentijdse analyse zullen worden gebruikt voor indiening bij regelgevende instanties.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die zijn ingeschreven in de Interventiefase zullen emapalumab krijgen. Emapalumab zal als IV-infuus worden toegediend in een periode van 1 tot 2 uur, afhankelijk van het volume van het infuus, aan een aanvangsdosis van 6 mg/kg. De behandeling met emapalumab zal aan een dosis van 3 mg/kg om de 3 dagen worden voortgezet tot onderzoeksdag 16 (SD16), en daarna tweemaal per week gedurende nog eens 2 weken, d.w.z. tot SD28.

Inschatting van belasting en risico

Wij verwijzen naar de ICF voor een olijsting van de bijwerkingen van studiemedicatie en studieprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Swedish Orphan International

Riehenring 182
Basel 4058
CH

Wetenschappelijk

Swedish Orphan International

Riehenring 182
Basel 4058
CH

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
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria

Inloophase in alle cohorten

1. Geïnformeerde toestemming door de patiënt of door de wettelijke vertegenwoordiger(s) van de patiënt, met de instemming van patiënten die wettelijk in staat zijn om deze te verstrekken, zoals vereist door de lokale wetgeving.
2. Mannelijke en vrouwelijke patiënten tussen 6 maanden en 80 jaar ten tijde

van diagnose van actieve MAS.

3. MAS, gedefinieerd volgens de hieronder gedefinieerde criteria per cohort, en benodigde behandeling met GC*s volgens de standaardbehandeling.

Interventiefase in alle cohorten

1. Geïnformeerde toestemming door de patiënt of door de wettelijke vertegenwoordiger(s) van de patiënt, met de instemming van patiënten die wettelijk in staat zijn om deze te verstrekken, zoals vereist door de lokale wetgeving.
 2. Mannelijke en vrouwelijke patiënten tussen 6 maanden en 80 jaar ten tijde van diagnose van actieve MAS.
 3. Patiënten die onvoldoende respons vertoonden op een hoge intraveneuze (IV) dosis GC*s toegediend gedurende ten minste 3 dagen volgens de lokale klinische standaardpraktijk, onder andere pulsdosis van 30 mg/kg methylprednisolon (mPDN) op 3 opeenvolgende dagen. Het wordt aanbevolen dat de hoge IV dosis GC*s niet lager is dan 2 mg/kg/dag PDN-equivalent (of ten minste 60 mg/dag bij pediatrie patiënten van 30 kg of meer, en ten minste 1 g/dag bij volwassen patiënten met MAS). Bij een snelle verslechtering van de toestand en/of laboratoriumparameters van de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, kan inclusie minder dan 3 dagen na het begin van hooggedoseerde GC*s plaatsvinden.
 4. Diagnose van actieve MAS, bevestigd door de behandelend reumatoloog, na vaststelling van de volgende zaken:
 - a. Febriele patiënten met ferritine > 684 ng/ml.
 - b. en 2 van de volgende:
 - i. Aantal bloedplaatjes $\leq 181 \times 10^9/l$
 - ii. Aspartaat-aminotransferase (AST) waarde > 48 E/l
 - iii. Triglyceriden > 156 mg/dl
 - iv. Fibrinogeenwaarde ≤ 360 mg/dl
 5. Vruchtbare vrouwelijke patiënten (wel of niet seksueel actief). Vrouwelijk patiënten die niet seksueel actief zijn, moeten bereid zijn om zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf de start van het onderzoeksmiddel tot 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- Specifieke inclusiecriteria voor cohort 1 en cohort 2
6. Cohort 1:
 - a. Bevestigde diagnose van sjIA. Bij patiënten met MAS in de context van het begin van sjIA is een sterke veronderstelling van sjIA voldoende voor geschiktheid.
 - b. Bevestigde diagnose van AOSD volgens de Yamaguchi-criteria (Yamaguchi et al. 1992).
 7. Cohort 2:
 - a. Bevestigde diagnose van SLE volgens de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012-criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Primaire hemofagocytische lymfohistiocytose (pHLH), gedocumenteerd door ofwel de aanwezigheid van een bekende oorzakelijke genetische mutatie, ofwel afwijkende perforine-expressie of CD107a-degranulatieassay met beschrijving van pHLH of aanwezigheid van familiale voorgeschiedenis.
2. Bevestigde maligniteit. Opmerking: patiënten met een vermoede maligniteit dienen mononucleaire cellen te hebben, getypeerd door flowcytometrie en/of weefselbiopsie waar van toepassing, om maligniteit uit te sluiten.
3. Behandeling met canakinumab, Janus kinase (JAK) -remmers, tumornecrosefactor (TNF) -remmers en tocilizumab ten tijde van de start van emapalumab.
4. Lopende behandeling met anakinra aan een dosis boven 4 mg/kg/dag ten tijde van de start van emapalumab.
5. Patiënten behandeld met etoposide voor MAS in de afgelopen maand.
6. Aanwezigheid van een medische of psychologische aandoening of laboratoriumwaarde die naar mening van de onderzoeker kan interfereren met het vermogen van de patiënt om te voldoen aan de vereisten van het protocol, of die de patiënt niet geschikt maakt voor inclusie in het onderzoek en de behandeling met emapalumab.
7. Voorzienbaar onvermogen om medewerking te verlenen aan gegeven instructies of onderzoekprocedures.
8. Klinisch actieve mycobacteriële (typisch en atypisch), Histoplasma Capsulatum- of Salmonella-infectie.
9. Bewijs van leishmania-infecties.
10. Bewijs van latente TBC.
11. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergie voor enig bestanddeel van het onderzoeksmiddel.
12. Ontvangst van een Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-vaccin binnen 12 weken voorafgaand aan de screening.
13. Ontvangst van een levend of verzwakt vaccin (anders dan voor BCG) binnen 4 weken voorafgaand aan de screening.
14. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 22-09-2022
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Emapalumab
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	CTIS2024-516153-52-00
EudraCT	EUCTR2021-001577-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05001737
CCMO	NL78647.041.21