

Imlifidase behandeling voor acute ontsteking in AQP4-IgG geassocieerde neuromyelitis optica spectrum ziekte

Gepubliceerd: 07-08-2023 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Het doel van dit onderzoek is te analyseren in welke proportie van de NMOSD patiënten met een aanval van inflammatie de circulerende pathogene AQP4 antistoffen na behandeling met imlifidase worden gedepleteerd tot onder detectie limiet.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53456

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DEFEAT NMOSD

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

neuromyelitis optica spectrum ziekte, ziekte van devic

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: neurologie

Overige ondersteuning: Erasmus foundation,Hansa Biopharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aanval, AQP4, Imlifidase, NMOSD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Circulerende anti-AQP4 IgG 'levels' op tijdstip 0h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 1d, 2d, 3d, 7d, 14d, 21d, 28d, 64d, 180d gemeten met een 'cel-based flowcytometrie assay'

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal '(serious) adverse events' binnen 180 dagen
- Laboratorium afwijkingen binnen 180 dagen
- Bevindingen bij lichamelijk onderzoek en vitale parameters
- Anti-implifidase IgG (elk sample in elk sample PK, PD, ADA)
- Totaal IgG en implifidase concentratie in serum na inclusie van 2 en 5 patiënten
- Farmacokinetica en farmacodynamiek van implifidase op tijdstip 0h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 1d (24h), 2d (48h), 3d (72h), 7d (168h), 14 d
- Levels van IgG antistoffen op tijdstip 0h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 1d (24h), 2d (48h), 3d (72h), 7d (168h), 14 d, 21d, 28d, 64d, 180 d

Exploratieve klinische eindpunten

- Gemiddelde verandering in EDSS vanaf baseline tot tijdstip dag 7,28,64 en 180
- Gemiddelde verandering in functionele 'system score' of functionele 'system visuele score' vanaf baseline tot tijdstip dag 7,28,64 en 180
- Gemiddelde verandering in EQ-5D (PROM voor kwaliteit van leven op dag

7,14,28,64 en 180

- Noodzaak voor additionele plasmaferese als aanvullende behandeling

Exploratieve laboratorium eindpunten

- Serum hoeveelheden 'neurofilament light chain' op 'baseline' dag 1,7,28 en 64 gemeten met 'Siemens assay'

- Serum hoeveelheden 'Glial fibrillary acidic protein' op 'baseline' dag 1,7,28 en 64 gemeten met 'Single Molecule Array assay'

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aquaporine 4 positieve (AQP4) neuromyelitis optica spectrum ziekte (NMOSD) is een zeldzame, demyeliniserende inflammatoire ziekte welke presenteert met aanvallen van ernstige ontsteking, typisch in de oogzenuw en/of ruggenmerg. AQP4 antistoffen worden gezien als pathogeen. Deze worden verondersteld een directe bijdragen te hebben aan de (ernstige) ontsteking bij deze aandoening. Onderhoudstherapie, met als doel nieuwe aanvallen voorkomen, lijken de ernst van de aanvallen iets te verminderen. Desondanks blijven patiënten soms aanvallen houden van inflammatie. Deze aanvallen resulteren in restschade. Om de schade bij een aanval van ontsteking te zo veel mogelijk te reduceren is het essentieel patiënten zo snel mogelijk te behandelen. Momenteel is de 1e keus van behandeling intraveneus methylprednison (IVMP) voor alle patiënten met een nieuwe aanval. Als er ernstige uitval is met onvoldoende herstel na IVMP wordt vaak aanvullend plasmaferese gegeven, 5 sessies in 2 weken. Van plasmaferese is data dat dit resuteert in sneller herstel en minder restschade, ondermeer door depletie van de pathogene AQP4 antistoffen. Onze hypothese is dat deze AQP4-IgG antistoffen in een acute aanval kunnen worden gereduceerd door middel van imlifidase.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te analyseren in welke proportie van de NMOSD patiënten met een aanval van inflammatie de circulerende pathogene AQP4 antistoffen na behandeling met imlifidase worden gedepleteerd tot onder

detectie limiet.

Onderzoeksopzet

Open label, enkele arm, fase 2 studie in 1 centrum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Imlifidase wordt verstrekt in de vorm van een gevriesdroogd poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, 11 mg per injectieflacon. Na reconstitutie met steriel water voor injectie bevat het concentraat 10mg/ml imlifidase. Het concentraat wordt toegevoegd aan 50 mg natriumchloride 9mg/ml (0.9%) oplossing voor infusie en toegediend als een infusie in een dosis van 0.25mg/kg.

Inschatting van belasting en risico

Risico infusie:

Mogelijk gevolg van infuus kan bloeding, pijn bij plaatsen of inloop van medicatie en infectie zijn. De patienten die worden behandeld zullen al en infuus hebben ivm standaard behandeling.

Risico onderzoeks middel imlifidase

Bij enkele patienten welke in voorgaande studies zijn behandeld zijn mogelijke infusie gerelateerde en/of allergische reacties opgetreden. Dit risico wordt geminimaliseerd door toediening anti-allergische van premedicatie vooraf aan imlifidase behandeling.

Tevens is er mogelijk een verhoogd risico op infecties. Patienten zullen vanuit standaard behandeling reeds worden behandeld met profylactische antibiotica welke ook voor dit mogelijk toegenomen risico een risico verlagend effect zullen hebben.

Gezien onvoldoende data over risico's van imlifidase op een embryo/foetus zijn patienten met een actieve zwangerschapswens of welke zwanger zijn uitgesloten van deelname. Bij patienten in vruchtbare leeftijd zal vooraf aan deelname een zwangerschapstest worden uitgevoerd,

Tevens zijn er mogelijk andere risico's geassocieerd met imlifidase welke nog niet bekend zijn.

Risico anti-allergische medicatie (methylprednison en anti-histamine)

Patienten krijgen lage dosis toegediend vooraf aan de behandeling.

Methylprednison is reeds onderdeel van de standaard behandeling voor deze patienten. Mogelijke bijwerkingen hiervan zijn onder andere hypertensie en tachycardie. Anti-histaminica kunnen onder andere hoofdpijn, slaperigheid en droge mond veroorzaken.

Antibiotica

Er zijn diverse bijwerkingen beschreven bij antibiotica gebruikt. Patienten

profylaxe vanuit standaard zorg voorgeschreven en aanvullende pneumonie profylaxe.

Bloedafnames

Mogelijke risico's zijn pijn tijdens afname, blauwe plek of hematoom ter plaatse van punctie. Een gedeelte van de afnames zal worden gedaan vanuit een infuus wat ter plaatste is in het kader van standaard zorg. Mogelijk risico's van het infuus zijn tevens pijn bij plaatsting, hematoom en infectie risico. In totaal wordt over de hele studie 560 ml bloed afgenomen (over een studieduur van 180 dagen).

In de voorgestelde studie wordt de biochemische effectiviteit en veiligheid van een toegevoegde experimentele behandeling aan standaard zorg onderzocht. Standaard zorg bestaat uit 5 dagen IV methylprednison. Deze interventie geeft een toevoeging van een 15-minuten durende infusie van imlifidase. Aanvullende evaluaties zullen worden gedaan gedurende de opname op de afdeling neurologie, welke onderdeel is van standaard zorg, voor de eerste 3 dagen na imlifidase infusie. Gedurende deze dagen zijn er 9 momentel waarop bloed wordt afgenomen uit het infuus, opvolging van 'adverse events', vitale parameters, neurologisch onderzoek, urine analyse en een ECG.

Er zijn vervolgens 7 'follow up' visits (tenzij de patient nog niet is ontslagen na opname naar de thuis of revalidatie omgeving), waar patienten zullen worden ge-evalueerd op de polikliniek neurologie. Tijdens deze 'visits' zal er een bloedafname worden gedaan middels venapunctie, een laag risico procedure waarbij pijn tijdens afname en lokaal hematoom de mogelijke risico's zijn, en urine analyse. De ('serious') 'adverse events' zullen worden doorgenomen, lichamelijk en neurologisch onderzoek, vitale parameters, en PROMS (EQ5D en PDDS) zullen worden afgenomen. Deze 'visits' zullen de afspraken welke volgen als standaard zorg vervangen (meestal 2-4 per jaar na een ernstige relapse welke ook bloedafname en neurologisch onderzoek zullen bevatten). Behoudens de belasting van extra visites en minimaal risico bij bloedafname is er geen aanvullende belasting voor deelnemers. Deze studie zou een eerste stap kunnen zijn voor een nieuwe, snelle behandeling van de ernstige, invaliderende aanvallen bij NMOSD patienten.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD

NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- getekende informed consent vooraf aan studie gerelateerde procedure
- bereid tot deelname aan protocol
- 18 jaar of ouder
- anti-AQP4 positieve NMOSD diagnose (Wingerchuck criteria)
- subacute ernstige neuritis optica en/of myelitis
- indicatie voor steroiden
- vrouwen in vruchtbare leeftijd gebruiken hoog effectieve anticonceptie tot minimaal 6 maanden na toediening laatste dosis imflifidase
- mannen gebruiken minimaal 2 na behandeling maanden anticonceptie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. eerdere behandeling imlifidase
2. reeds gestart met plasmaferese

3. IVIG behandeling 28 dagen voor imlifidase behandeling
4. vrouwen in vruchtbare leeftijd die niet minimaal 1 hoog effectieve vorm van anticonceptie tot 6 maanden na toediening imlifidase wensen te gebruiken
5. Aanwijzingen voor of symptomen van thrombotische thrombocytopenair purpura
6. Overgevoeligheid voor IVIg behandeling
7. Ernstige comorbiditeit zoals maligniteiten, ernstige cardiovasculaire ziekte, chronisch obstructieve longziekte
9. elke aandoening die volgens de onderzoeker het risico van de patient kunnen vergroten of de uitkomst van de studie kunnen beïnvloeden
10. Cognitieve beperking of taalbarriere waardoor informed consent niet betrouwbaar kan worden afgenomen
11. Deelnemers met een actieve infectie met daarvoor behandel indicatie
12. Deelnemers mogen geen andere onderzoeksmedicatie binnen 5x de halfwaarde tijd van het middel hebben gekregen voor toediening van imlifidase

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Idefirix
Generieke naam:	Imlifidase
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Afgewezen

Datum: 04-07-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2022-000654-29-NL
CCMO	NL80681.078.22