

Een open-label, multicenter onderzoek met één groep ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van caplacizumab en immunosuppressieve behandeling zonder eerstelijns therapeutische plasma-uitwisseling bij volwassenen met immuungemedieerde trombotische trombocytopenische purpura

Gepubliceerd: 03-08-2022 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513262-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Het beoordelen van de werkzaamheid van caplacizumab in combinatie met immunosuppressieve therapie (IST...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Plaatjesaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53928

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EFC16521 MAYARI

Aandoening

- Plaatjesaandoeningen

Synoniemen aandoening

immuun-gemedieerde TTP, verworven TTP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi BV

Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Caplacizumab, Effectiviteit, Trombotische trombocytopenische purpura, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Proportie deelnemers dat remissie bereikt zonder TPE nodig te hebben.

Secundaire uitkomstmaten

- Proportie deelnemers dat remissie bereikt tijdens de totale onderzoeksperiode
- Proportie deelnemers dat TPE nodig heeft tijdens de behandelperiode
- Het optreden van bijwerkingen (AE's, adverse events), ernstige bijwerkingen (SAE's, serious adverse events) en bijwerkingen van bijzonder belang (AESI's, adverse events of special interest) tijdens de behandeling optredende (TE, treatment-emergent) periode
- Proportie deelnemers dat klinische respons bereikt tijdens de behandelperiode en tijdens de totale onderzoeksperiode
- Tijd tot respons van het aantal bloedplaatjes
- Proportie deelnemers dat refractair is voor behandeling
- Proportie deelnemers met TTP-gerelateerd overlijden tijdens de behandelperiode en tijdens de totale onderzoeksperiode

- Proportie deelnemers met een klinische exacerbatie van TTP tijdens de behandelperiode en tijdens de totale onderzoeksperiode
- Proportie deelnemers met een klinische terugval van TTP tijdens de behandelperiode en tijdens de totale onderzoeksperiode

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Caplacizumab is momenteel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura), ook bekend als immuungemedieerde trombotische trombocytopenische purpura (iTTP), in combinatie met therapeutische plasma-uitwisseling (TPE, therapeutic plasma exchange) en immunosuppressieve therapie (IST). Hoewel TPE al tientallen jaren als een steunpilaar van iTTP behandeling wordt beschouwd, is het een belastende en invasieve procedure voor patiënten. Het wordt ook geassocieerd met significante complicaties, en een aanzienlijk aantal patiënten blijft risico lopen op morbiditeit en mortaliteit wanneer ze alleen met TPE en IST worden behandeld. Op basis van pathofysiologie van iTTP en werkingsmechanisme van caplacizumab wordt verondersteld dat caplacizumab en IST zonder initiële TPE veilig en werkzaam kunnen zijn als eerstelijnsbehandeling voor iTTP. Dit concept wordt ondersteund door pre-klinische gegevens (1) en nieuw klinisch bewijs uit de praktijk (2). Daarom stelt de sponsor een open-label onderzoek met één groep voor om de hypothese te beoordelen dat caplacizumab en IST effectief en veilig kunnen worden toegediend om een iTTP-episode te behandelen bij volwassenen zonder eerstelijns TPE, die alleen zou worden toegevoegd als dit klinisch geïndiceerd is. Een succesvol onderzoek zal bijdragen aan het bewijs van een nieuw behandelingsparadigma en een nieuwe zorgstandaard voor de behandeling van iTTP met caplacizumab en IST zonder eerstelijns TPE.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513262-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van caplacizumab in combinatie met immunosuppressieve therapie (IST) zonder therapeutische plasma-uitwisseling (TPE) bij volwassenen met immuungemedieerde trombotische trombocytopenische purpura (iTTP)

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de noodzaak van therapeutische plasma-uitwisseling bij volwassen deelnemers met een episode van iTTP die werd behandeld met caplacizumab en IST
- Het beoordelen van de veiligheid van caplacizumab in combinatie met IST zonder eerstelijns TPE bij volwassenen met iTTP
- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met caplacizumab en IST zonder eerstelijns TPE op klinische respons
- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met caplacizumab en IST zonder eerstelijns TPE op herstellend aantal bloedplaatjes
- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met caplacizumab en IST zonder eerstelijns TPE op refractaire ziekte
- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met caplacizumab en IST zonder eerstelijns TPE op klinisch relevante iTTP-gerelateerde voorvallen die bestaan uit iTTP gerelateerde mortaliteit
- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met caplacizumab en IST zonder eerstelijns TPE op klinisch relevante iTTP-gerelateerde voorvallen, bestaande uit exacerbatie van iTTP
- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met caplacizumab en IST zonder eerstelijns TPE op klinisch relevante iTTP-gerelateerde voorvallen, bestaande uit terugval van iTTP

Onderzoeksopzet

Volwassen deelnemers met een klinische diagnose van initiële of terugkerende iTTP en een Franse TMA-score van 1 of 2 worden ingeschreven in onderzoekscentra die in staat zijn om binnen 48 uur de baseline van een desintegrine en metalloproteïne met een trombospondine type 1-motief¹³ (ADAMTS13) activiteitstestresultaten te verkrijgen. Zie paragraaf 4 en paragraaf 5 voor inclusiecriteria en geschiktheidsbeoordelingen voor het onderzoek.

Na bevestiging van geschiktheid voor deelname aan het onderzoek krijgen deelnemers de eerste behandeling bestaande uit caplacizumab en IST (corticosteroïden ± anti-CD20-antilichaam [rituximab of biosimilar]) zonder eerstelijns TPE. Deelnemers kunnen echter later beginnen met TPE, als wordt vastgesteld dat er na de eerste 24 uur geen adequate respons op de behandeling is of als er op enig moment tijdens het onderzoek een klinische verslechtering is (zie paragraaf 4.1 voor meer informatie).

Verwacht wordt dat de deelnemer in het ziekenhuis wordt opgenomen wanneer de behandeling wordt gestart, en de duur van de eerste ziekenhuisopname kan variëren afhankelijk van de klinische toestand van de individuele deelnemer. De maximale toegestane duur voor de behandeling met caplacizumab is 12 weken voor de presenterende episode. De follow-upperiode na de behandeling zal 12 weken duren.

In geval van klinische exacerbatie en klinische terugval, zie paragraaf 4 voor aanvullende details.

Dit onderzoek omvat de herziene consensus-uitkomstdefinities voor iTTP, gepubliceerd door de International Working Group for thrombotic

thrombocytopenic purpura (TTP) die het huidige iTTP-beheer weerspiegelen (3). Een Gegevensmonitoring commissie (Data Monitoring Committee, DMC) wordt aangesteld om de veiligheid en wetenschappelijke integriteit van dit onderzoek te controleren

Onderzoeksproduct en/of interventie

Anders dan standaard zorg: toediening van caplacizumab en IST zónder TPE. (standaard zorg is inclusief TPE).

Inschatting van belasting en risico

De behandelingen in het kader van het onderzoek zoals ze vermeld worden in het protocol komen grotendeels overeen met de standaardbehandeling die patienten met deze aandoening ontvangen. Ze worden in het ziekenhuis opgenomen en dit duurt niet langer dan normaal nodig zou zijn. Een van de deelnemende hoofdonderzoekers gaf aan dat de dag 3 en 4 ECGs normaalgesproken niet gedaan zouden worden; de bloedafnames voor centrale lab-bepalingen en PK/PD/ADA/ADAMTS13 antilichamen zijn extra in het kader van het onderzoek. De meeste van deze afnames kunnen tegelijk worden gedaan met de lokale bloedafnames, die tot de gebruikelijke zorg behoren, aldus de hoofdonderzoeker. Dit betekent dat er in die gevallen geen extra prik hoeft plaats te vinden.

Risico's gerelateerd aan de behandeling met caplacizumab zijn dezelfde als bij de normale behandeling, aangezien caplacizumab onderdeel is van de standaard zorg.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Sanofi BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
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)

- Deelnemers met een klinische diagnose van iTTP (eerste of terugkerende), waaronder trombocytopenie, microangiopathische hemolytische anemie (bijv. aanwezigheid van schistocyten in perifeer bloeduitstrijkje) en relatief behouden nierfunctie. De iTTP-diagnose moet binnen 48 uur (2 dagen) worden bevestigd met ADAMTS13-testen
- Deelnemers met een klinische diagnose van iTTP en een Franse TMA-score van 1 of 2
- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en als ten minste één van de volgende voorwaarden van toepassing is:
 - Is een vrouw die niet zwanger kan worden (WONCBP, woman of nonchildbearing potential)
 - OF
 - Een vrouwelijke deelnemer die zwanger kan worden (WOCBP) en gaat akkoord om effectieve voorbehoedsmiddelen te gebruiken gedurende de behandelperiode en tot 2 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel
- Mannelijke deelnemers met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten akkoord gaan met het volgen van het anticonceptie-advies zoals per protocol tijdens de totale behandelperiode en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$
- Serumcreatinineniveau $> 2,26 \text{ mg/dl}$ ($200 \mu\text{mol/l}$) in geval het aantal bloedplaatjes $> 30 \times 10^9/l$ is (om mogelijke cases van atypische HUS uit te sluiten)

Bekende andere oorzaken van trombocytopenie, waaronder, maar niet beperkt tot:

- Klinisch bewijs van enterische infectie met *E. coli* 0157 of gerelateerd organisme
 - Atypische HUS
 - Hematopoëtische stamcellen, beenmerg of vaste orgaantransplantatie-geassocieerde trombotische microangiopathie
 - Bekende of vermoede sepsis
 - Diagnose van verspreide intravasculaire stolling
-
- Aangeboren TTP (bekend op het moment van toetreding tot het onderzoek)
 - Klinisch significante actieve bloeding of bekende comorbiditeiten geassocieerd met hoog risico op bloeding (exclusief trombocytopenie)
 - Erfelijke of verworven stollingsstoornissen
 - Kwaadaardige arteriële hypertensie
 - Deelnemers die onmiddellijk invasieve procedures nodig hebben (bijv. beroerte waarvoor trombolytische behandeling nodig is, degenen die mechanische beademing nodig hebben, enz.)
 - Patiënten met ernstige neurologische of ernstige hartziekte
 - Andere klinische aandoening dan die geassocieerd met TTP, met een levensverwachting < 6 maanden, zoals maligniteit in het eindstadium
-
- Bekende chronische behandeling met anticoagulantia en bloedplaatjesremmers die niet veilig worden stopgezet (onderbroken), inclusief maar niet beperkt tot:
 - Vitamine K-antagonisten
 - Direct werkende orale anticoagulantia
 - Heparine of heparine met laag moleculair gewicht (LMWH, low molecular weight heparin)
 - Andere niet-steroïde ontstekingsremmende moleculen dan acetylsalicylzuur
 - Deelnemers die eerder deelnamen aan dit klinisch onderzoek (onderzoek EFC16521)
 - Deelnemers die een onderzoeksmiddel of -hulpmiddel kregen, anders dan caplacizumab, binnen 30 dagen na de verwachte toediening van het onderzoeksmiddel of 5 halfwaardetijden van het vorige onderzoeksmiddel, afhankelijk van wat het langste is.
 - Positief resultaat op COVID test.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-12-2023
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cablivi
Generieke naam:	caplacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
Ander register	2022-001177-31
CTIS	CTIS2024-513262-19-00
EudraCT	EUCTR2022-001177-31-NL
CCMO	NL81233.100.22