

Een open-label, multicenter onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van eculizumab bij pediatrische patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis

Gepubliceerd: 14-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De primaire doelstelling: het evalueren van de werkzaamheid van eculizumab bij de behandeling van pediatrische patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) op basis van de verandering ten opzichte van de baseline in '...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54896

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ECU-MG-303

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

aandoening waarbij spierzwakte optreedt, Myasthenia gravis (gMG)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eculizumab, open-label, pediatrische patiënten, refractaire Myasthenia gravis (gMG)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van de baseline in totale QMG-score in de loop van de tijd ongeacht reddingsbehandeling

Secundaire uitkomstmaten

- * Verandering ten opzichte van de baseline in totale MG-ADL-score in de loop van de tijd ongeacht reddingsbehandeling
- * Het gedeelte patiënten met een afname van * 3 punten in de totale MG-ADL-score in de loop van tijd zonder reddingsbehandeling
- * Het gedeelte patiënten met een afname van * 3 punten in de totale MG-ADL-score in de loop van tijd ongeacht reddingsbehandeling
- * Het gedeelte patiënten met een afname van * 5 punten in de totale QMG-score in de loop van tijd zonder reddingsbehandeling
- * Het gedeelte patiënten met een afname van * 5 punten in de totale QMG-score in de loop van tijd ongeacht reddingsbehandeling
- * Verandering ten opzichte van de baseline in totale MGC-score in de loop van de tijd ongeacht reddingsbehandeling
- * Verandering ten opzichte van de baseline in EQ-5D-Y in de loop van de tijd ongeacht reddingsbehandeling

- * Verandering ten opzichte van de baseline in Neuro-QoL Pediatric Fatigue in de loop van de tijd ongeacht reddingsbehandeling
- * Evalueren status MGFA na de interventie in de loop van de tijd ongeacht reddingsbehandeling

Het totale aantal en het percentage patiënten met klinische achteruitgang, myasthenische crises en het gebruik van reddingstherapie in de loop van de tijd

Eindpunten voor de werkzaamheid verlengingsperiode:

- * Het totale aantal en het percentage patiënten met klinische achteruitgang en/of myasthenische crises tijdens het onderzoek
- * Het totale aantal en het percentage patiënten dat reddingsbehandeling nodig heeft tijdens het onderzoek
- * Verandering ten opzichte van de baseline in totale QMG-score ongeacht reddingsbehandeling
- * Verandering ten opzichte van de baseline in totale MG-ADL-score ongeacht reddingsbehandeling
- * Verandering ten opzichte van de baseline in totale MGC-score ongeacht reddingsbehandeling
- * Verandering ten opzichte van de baseline in Neuro-QoL Pediatric Fatigue ongeacht reddingsbehandeling
- * Verandering ten opzichte van de baseline in EQ-5D-Y ongeacht reddingsbehandeling
- * Verandering ten opzichte van de baseline in status MGFA na de interventie

ongeacht reddingsbehandeling

Eindpunten voor de veiligheid:

- * Frequentie van ongewenste voorvallen (AE's) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE's)
- * Frequentie van ongewenste voorvallen leidend tot stopzetting
- * Incidentie van antigeneesmiddelantilichamen (ADA's)
- * Veranderingen ten opzichte van baseline in vitale functies
- * Verandering ten opzichte van baseline in parameters elektrocardiogram
- * Verandering ten opzichte van baseline in laboratoriumbeoordelingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myasthenia gravis (MG) is een zeldzame, chronische auto-immuunziekte van neuromusculaire transmissie die zich klinisch manifesteert bij zowel kinderen als volwassenen in fluctuerende zwakte in vrijwillige spieren die wordt verergerd tijdens perioden van activiteit en verbetert na perioden van rust (Barnett, 2014; Sieb, 2014)

Hoewel volwassenen en jongeren met MG aspecten van presentatie en pathofysiologie delen, zijn er verschillen in epidemiologie en prognose. Bovendien bemoeilijkt de voortdurende ontwikkeling van kinderen en adolescenten de therapeutische besluitvorming bij jonge patiënten met MG.

Er zijn momenteel geen goedgekeurde behandelingen die specifiek zijn voor de behandeling van refractaire gMG bij pediatrische patiënten. Aangezien complementactivering een cruciale rol speelt in de pathofysiologie van MG (Vincent, 2002; Conti-Fine, 2006), kan eculizumab, een terminale complementremmer, gunstig zijn voor patiënten die ondanks de huidige standaardzorg nog steeds zwakte en bulbaire symptomen hebben. .

De gunstige baten-risicoverhouding van eculizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met refractair gMG, dat werd vastgesteld in het klinische programma voor volwassenen, vormt de basis voor het bestuderen van eculizumab

bij pediatrische patiënten.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling:

het evalueren van de werkzaamheid van eculizumab bij de behandeling van pediatrische patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) op basis van de verandering ten opzichte van de baseline in 'Quantitatieve Myasthenia Gravis-score' (QMG) voor de ernst van de ziekte.

De secundaire doelstellingen zijn:

- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van eculizumab bij de behandeling van refractaire gMG bij pediatrische patiënten
- * Evalueren van de werkzaamheid van eculizumab bij de behandeling van refractaire gMG bij pediatrische patiënten op basis van de verandering ten opzichte van de baseline aan de hand van de volgende metingen:
 - Profiel myasthenia gravis, activiteiten van het dagelijks leven (MG-ADL)
 - Samengestelde score myasthenia gravis (MGC)
- * Evalueren van het effect van eculizumab ten aanzien van de volgende metingen van kwaliteit van leven:
 - European Quality of Life 5-Dimension Youth (EQ-5D-Y) Questionnaire * EQ-5D-Y Proxy-versie voor patiënten < 8 jaar of EQ-5D-Y-versie voor patiënten van * 8 jaar
 - Neurological Quality of Life Pediatric Fatigue (Neuro-QoL Pediatric Fatigue) Questionnaire voor patiënten * 8 jaar
 - PROMIS Parent Proxy Item Bank v2.0 * Fatigue 10a voor patiënten < 8 jaar
- * Evalueren status MGFA na de interventie in de loop van de tijd
- * Beschrijven van het totale aantal en het percentage patiënten met klinische achteruitgang, myasthenische crises en het gebruik van reddingstherapie in de loop van de tijd
- * Beschrijven van de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van de eculizumab-behandeling bij pediatrische refractaire gMG-patiënten om het gekozen doseringsschema voor pediatrische patiënten te bevestigen door middel van modellering en simulatie na 26 weken eculizumab-behandeling

De doelstellingen van de verlengingsperiode zijn:

- * Karakteriseren van de langetermijnveiligheid na 26 weken behandeling met eculizumab bij pediatrische patiënten met refractaire gMG
- * Karakteriseren van de langetermijnwerkzaamheid na 26 weken behandeling met eculizumab bij pediatrische patiënten met refractaire gMG

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenteronderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, PK en PD van intraveneuze eculizumab bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar met refractaire gMG met antilichamen tegen acetylcholinereceptor (AChR). In dit onderzoek zijn 4 perioden: een screeningperiode (2 tot 4 weken), een behandelingsperiode voor de primaire evaluatie (26 weken), een verlengingsperiode (maximaal nog eens 208 weken) en een follow-upperiode (8 weken). Alle patiënten die week 26 van onderzoek ECU-MG-303 voltooien, ontvangen eculizumab in de verlengingsperiode van dit onderzoek voor nog eens maximaal 208 weken. De follow-upperiode van 8 weken is vereist na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel voor alle patiënten bij terugtrekking uit of stopzetting van het onderzoek of bij voltooiing van het onderzoek wanneer de patiënt niet langer een eculizumab-behandeling krijgt. Patiënten kunnen tijdens het onderzoek acetylcholinesteraseremmers (AChI), intraveneuze immunoglobuline (IVIg) en ondersteunende immunosuppressieve therapieën (IST's) blijven gebruiken, indien van toepassing en onder bepaalde voorwaarden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De doseringsschema's (gecategoriseerd naar lichaamsgewicht) staan gegeven in Tabel 1 van het protocol. Lichaamsgewicht wordt onderverdeeld in > 40 kg, 30 tot <40 kg, 20 tot <30 kg en 10 tot <20 kg met verschillende inductiedoses en onderhoudsdoses. Aanvullende doses Voor patiënten die deelnemen aan het onderzoek naar de IVIg-onderhoudsbehandeling zal een reeks aanvullende doses eculizumab worden toegediend om rekening te houden met de verwachte toename van ongeveer 50% van de eculizumab-klaring volgens Tabel 2 van het protocol. > Als een patiënt een IVIg-behandeling blijft krijgen met een dosiscyclusinterval dat gelijk is aan of frequenter is dan elke 4 weken tijdens de eculizumab-behandeling, wordt een aanvullende dosis toegediend op hetzelfde moment dat elke geplande dosis eculizumab wordt toegediend. > Als een patiënt een IVIg-behandeling krijgt met een dosiscyclusinterval dat minder frequent is dan elke 4 weken tijdens de eculizumab-behandeling, wordt een aanvullende dosis toegediend na de laatste IVIg-infuustoedieningscyclus bij de volgende geplande dosis eculizumab. > Als een patiënt IVIg-behandeling krijgt binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis eculizumab, wordt een aanvullende dosis eculizumab toegediend op hetzelfde moment dat de eerste dosis eculizumab wordt toegediend (d.w.z. de totale dosis is de aanvullende dosis plus de eerst geplande dosis). Wanneer IVIg wordt toegediend als acute reddingsbehandeling voor klinische achteruitgang, mag geen aanvullende dosis eculizumab worden toegediend. Als een patiënt echter binnen een periode van 12 weken meer dan 1 dosiscyclus IVIg als reddingsbehandeling krijgt, moet na de laatste dosis van de tweede IVIg-cyclus en aan het einde van elke volgende IVIg-dosiscyclus binnen de periode van 12 weken aanvullend eculizumab worden toegediend volgens Tabel 2.

Inschatting van belasting en risico

Zie tabel 1-6 in het protocol (beoordelingsschema) pagina 32-56 voor meer

informatie

De deelname van patiënten aan dit onderzoek zal ongeveer 4,7 jaar duren. Gedurende deze tijd zal de patiënt ongeveer 122 keer het ziekenhuis bezoeken. De bezoeken duren ongeveer 2-6 uur voor kinderen jonger dan 18 jaar.

Tijdens deze bezoeken zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- Lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografische en medische geschiedenis
- ECG
- vaccinaties (meningokokken, Haemophilus influenzae (H influenzae) type b en Streptococcus pneumoniae (S pneumoniae) als er geen eerdere vaccinatie was. Patiënten die de behandeling met het onderzoeksmiddel korter dan 2 weken na een meningokokkenvaccinatie beginnen, moeten tot 2 weken na de vaccinatie geschikte profylactische antibiotica krijgen.
- Vragenlijsten
- Bloed- en urinetesten
- Zwangerschapstesten bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- Vrouwelijke patiënten: borstvoeding is niet toegestaan. Effectieve anticonceptiemethoden moeten worden gebruikt vanaf het moment van ondertekening van de ICF, gedurende het hele onderzoek en gedurende 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
- Mannelijke patiënten: vanwege het mogelijke risico van het effect op het sperma, moet een geschikte anticonceptiemethode worden gebruikt, te beginnen bij de screening en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de IB en patiënteninformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard, Suite 400 121
Boston MA 02210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard, Suite 400 121

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Mannelijke of vrouwelijke pediatrische patiënten van 6 tot < 18 jaar op het moment van instemming/toestemming.
- * Diagnose van MG bevestigd door een positieve serologische test voor anti-AChR-Ab bij de screening, en een van de volgende:
 - a. Voorgeschiedenis van een afwijkende neuromusculaire overdrachtstest, aangetoond door middel van single-fiber elektromyografie of repetitieve zenuwstimulatie, of
 - b. Voorgeschiedenis van een positieve anticholinesterasetest, of
 - c. De patiënt heeft een verbetering in MG-verschijnselen vertoond bij gebruik van orale acetylcholinesteraseremmers (AChI), naar het oordeel van de onderzoeker.
- * Aanwezigheid van refractaire gMG, gedefinieerd als patiënten met gMG met één of meer van de volgende:
 - a. Mislukte behandeling * 1 jaar met ten minste 1 IST.
 - b. Onderhoudsbehandeling PE of IVIg nodig hebben om de symptomen onder controle te houden.
 - c. Naar de mening van de onderzoeker vormt MG ondanks de huidige MG-behandeling een aanzienlijke functionele belasting.
- * Alle MG-specifieke behandelingen zijn voorafgaand aan de screening met een stabiel doseringsschema van voldoende duur toegediend
- * Ten tijde van de screening een klinische classificatie van de Myasthenia Gravis Foundation of America van klasse II tot IV.
- * Bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar een totale QMG-score van * 12 bij de screening; bij patiënten in de leeftijd van 6 tot 11 jaar geldt geen

minimum QMG voor inclusie. Patiënten moeten echter gedocumenteerde zwakte in de ledematen hebben in ten minste één ledemaat.

*Gevaccineerd tegen N meningitidis binnen 3 jaar voorafgaand aan, of op het moment van, het starten van eculizumab. Patiënten die de behandeling met het onderzoeksmiddel korter dan 2 weken na een meningokokkenvaccinatie beginnen, moeten tot 2 weken na de vaccinatie geschikte profylactische antibiotica krijgen.

* Gedocumenteerde vaccinatie tegen H influenzae en S pneumoniae voorafgaand aan de dosering volgens de lokale en landspecifieke immunisatierichtlijnen voor de betreffende leeftijdsgroep.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Een actief of onbehandeld thymoom. Voorgeschiedenis van thymisch carcinoom of thymische maligniteit, tenzij deze wordt geacht te zijn genezen door een adequate behandeling zonder bewijs van recidief gedurende * 5 jaar vóór de screening.

* Voorgeschiedenis van thymectomie binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening.

* Zwakte die alleen de oculaire of perioculaire spieren beïnvloedt (MGFA klasse I) .

* Myasthenia gravis-crisis of dreigende crisis bij of tijdens de screening (MGFA klasse V).

* Elke niet verdwenen acute, of chronische, systemische bacteriële of andere infectie, die naar het oordeel van de onderzoeker klinisch significant is en niet is behandeld met geschikte antibiotica.

* Niet verdwenen meningokokkeninfectie.

* Patiënten die minder dan 15 kg wegen en onderhoudsbehandeling IVIg krijgen

* Voor patiënten die geen stabiele onderhoudsdosis IVIg krijgen, zoals beschreven in de inclusiecriteria, het gebruik van IVIg (bijvoorbeeld als reddingstherapie) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis.

* Gebruik van PE binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis.

* Gebruik van rituximab binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis.

* Overgevoeligheid voor muizeneiwitten of voor een van de hulpstoffen van eculizumab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Soliris
Generieke naam:	Eculizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2021
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
EudraCT	EUCTR2016-001384-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03759366
CCMO	NL75134.018.20