

Een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, 2-armig fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van NEOD001 plus standaardzorg vs. placebo plus standaardzorg bij proefpersonen met lichte keten (AL) amyloïdose

Gepubliceerd: 19-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire: Evalueren van de werkzaamheid van NEOD001 plus standaardzorg vs. placebo plus standaardzorg bij intraveneuze toediening aan proefpersonen met AL-amyloïdose via beoordeling van de tijd tot mortaliteit (alle oorzaken) of hartgerelateerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44130

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEOD001 AL

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

zeldzame bloedziekte - hartklachten

Aandoening

Light Chain (AL) Amyloidosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prothena Therapeutics

Overige ondersteuning: Prothena Therapeutics Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lichte keten (AL) amyloïdose, monoklonaal antilichaam, NEOD001, placebogecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

* Tijd tot mortaliteit (alle oorzaken) of hartgerelateerde ziekenhuisopname

zoals beoordeeld door de CEC

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

* Beste respons m.b.t. NT-proBNP vanaf baseline tot maand 9

* Verandering vanaf baseline tot Maand 9 in de Physical Component Score van de SF-36

* Verandering in de 6MWT vanaf baseline tot maand 9

* Voor renaal evalueerbare proefpersonen, beste nierrespons vanaf baseline tot maand 9

* Voor proefpersonen met perifere neuropathie als gevolg van AL-amyloïdose, verandering in de NIS LL-score vanaf baseline tot maand 9

- * Voor hepatisch evalueerbare proefpersonen, beste leverrespons vanaf baseline tot maand 9
- * Verandering in de KCCQ vanaf baseline tot maand 9
- * Tijd tot hartgerelateerde mortaliteit of hartgerelateerde ziekenhuisopname zoals beoordeeld door de CEC
- * Tijd tot mortaliteit (alle oorzaken)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antilichamen zijn eiwitten die deel uitmaken van het immuunsysteem, het natuurlijke afweersysteem van uw lichaam. Zij herkennen lichaamsvreemd of ongewenst materiaal, zoals infecties of zelfs sommige tumoren en helpen deze te vernietigen zonder veel schade te veroorzaken aan normale cellen. NEOD001 is een antilichaam dat is ontwikkeld voor het abnormale eiwit (amyloïd) waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij AL-amyloïdose. NEOD001 zou de ophoping van amyloïd en/of de door amyloïd veroorzaakte schade kunnen verminderen en kan mogelijk abnormale orgaanfunctie verbeteren.

Zie ook Protocol Pagina 31-35.

Doel van het onderzoek

Primaire:

Evalueren van de werkzaamheid van NEOD001 plus standaardzorg vs. placebo plus standaardzorg bij intraveneuze toediening aan proefpersonen met AL-amyloïdose via beoordeling van de tijd tot mortaliteit (alle oorzaken) of hartgerelateerde ziekenhuisopname.

Secundaire:

Bij proefpersonen met AL-amyloïdose NEOD001 plus standaardzorg vergelijken met placebo plus standaardzorg:

- * Evalueren van de veiligheid van NEOD001
- * Evalueren van het cardiale responspercentage zoals bepaald via N terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP; Bijlage 1)
- * Evalueren van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven met behulp van de Short Form-36 (SF-36)
- * Evalueren van de hartfunctierespons met behulp van de 6-minutenwandelttest

(6MWT)

- * Evalueren van de nierrespons met behulp van vastgestelde criteria (Bijlage 1)
- * Evalueren van perifere neuropathie met behulp van de Neuropathy Impairment Scale * Lower Limbs (NIS-LL; Bijlage 1)
- * Evalueren van de leverrespons volgens consensuscriteria (Bijlage 1)
- * Evalueren van de hartspecifieke kwaliteit van leven met behulp van de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- * Evalueren van de tijd tot hartgerelateerde mortaliteit of hartgerelateerde ziekenhuisopname
- * Evalueren van de tijd tot mortaliteit (alle oorzaken)

Bij proefpersonen met AL-amyloïdose NEOD001 plus standaardzorg vergelijken met placebo plus standaardzorg:

Verkennde:

- * Evalueren van de tijd tot hartgerelateerde mortaliteit
- * Evalueren van de tijd tot hartgerelateerde ziekenhuisopname
- * Evalueren van de tijd tot hematologisch behandelingsfalen
- * Evalueren van de tijd tot orgaanprogressie
- * Evalueren van de veranderingen in de grootte van de lever (d.w.z. craniocaudale afmeting)
- * Het evalueren van de farmacokinetiek (PK) van NEOD001
- * Evalueren van de immunogeniciteit van NEOD001
- * Evalueren van de verandering in hartfunctie
- * Evalueren van pijnlijke perifere neuropathie met behulp van de Visual Analog Scale * Pain Intensity (VASPI)

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, tweearmig onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid bij proefpersonen met AL-amyloïdose.

Recent gediagnosticeerde proefpersonen met AL-amyloïdose zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar NEOD001 of placebo. Proefpersonen zullen bij randomisatie worden gestratificeerd op basis van drie factoren

- * Mayo Clinic-stadium Stadium I en II vs. stadium III en IV
- * Renaal stadium : Stadium I vs. stadia II en III
- * Afstand 6MWT: < 300 meter vs. * 300 meter

De proefpersonen zullen aan het onderzoek blijven deelnemen tot het onderzoek is afgelopen, wat het geval is wanneer ongeveer 156 voorvallen van het primaire eindpunt (mortaliteit door alle oorzaken of hartgerelateerde ziekenhuisopnames zoals beoordeeld door de Clinical Events Committee [CEC]) zijn bereikt.

Als de proefpersoon vóór het einde van het onderzoek met de onderzoeksmedicatie stopt, maar bereid is om deel te blijven nemen aan onderzoeksbezoeken, dient de proefpersoon een VSB-bezoek te krijgen binnen 28 - 35 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie en vervolgens om de drie maanden beoordelingen te krijgen volgens Bijlage 3. Het belangrijkste bezoek is het

bezoek op Maand 9-Dag 1, dus als een proefpersoon niet bereid is om door te gaan met de bezoeken om de drie maanden, dient alles in het werk te worden gesteld om de proefpersoon te laten terugkomen en het bezoek van Maand 9-Dag 1 volgens de planning af te leggen. Alle bezoeken na het VSB-bezoek dienen volgens de planning plaats te vinden, dat wil zeggen op het moment waarop het bezoek zou hebben plaatsgevonden als de proefpersoon op de onderzoeksmedicatie was gebleven.

Om de 3 maanden dienen er opvolgingstelefoongesprekken plaats te vinden met gerandomiseerde proefpersonen die een dosis onderzoeksmedicatie hebben gekregen (of zijn/haar zorgverlener), vanaf ongeveer 3 maanden na het laatste bezoek van de proefpersoon. De gezondheidstoestand van de proefpersoon en details van eventuele ziekenhuisopnames dienen te worden besproken.

Op het moment dat het onderzoek is afgelopen (d.w.z. wanneer ongeveer 156 voorvallen zijn bereikt), kunnen proefpersonen die nog steeds onderzoeksmedicatie (d.w.z. NEOD001 of placebo) krijgen in aanmerking komen voor toelating tot een afzonderlijk open-label vervolgonderzoek naar NEOD001.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie Medicatie + Zie boven

Inschatting van belasting en risico

Het doel van dit onderzoek is meer te weten te komen over de veiligheid en effecten van NEOD001 op ziekte. De kennis die in dit onderzoek wordt verkregen, kan andere patiënten met AL-amyloïdose in de toekomst helpen.

Contactpersonen

Publiek

Prothena Therapeutics

Alexandra House, The Sweepstakes, Ballsbridge , The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin NA
IE

Wetenschappelijk

Prothena Therapeutics

Alexandra House, The Sweepstakes, Ballsbridge , The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin NA
IE

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)

Inclusiecriteria (de proefpersonen moeten aan al de volgende criteria voldoen):

1. Leeftijd * 18 jaar
2. Recentelijk gediagnosticeerd en niet eerder voor AL- amyloïdose behandeld (behandelingsnaïef)
3. Beenmerg toont klonale plasmacellen aan
4. Diagnose AL-amyloïdose bevestigd via het volgende:
 - * Histochemische diagnose van amyloïdose vastgesteld via microscopie met gepolariseerd licht van groen materiaal met dubbele lichtbreking in met Congo-rood gekleurde weefselmonsters OF kenmerkend uiterlijk onder elektronenmicroscopie
- EN
- * Bevestigende immunohistochemie OF massaspectroscopie van AL-amyloïdose
5. Bevestigde diagnose van AL-amyloïdose via massaspectrometrie of immuno-elektronenmicroscopie van amyloïde materiaal in weefselbiopt als de proefpersoon aan één of meer van de volgende voorwaarden voldoet:
 - * Negroïde of Afro-Amerikaans is
 - * Ouder dan 75 jaar is en gelijktijdig monoklonale gammopathie heeft
 - * Een voorgeschiedenis van familiale amyloïdose heeft en gelijktijdig monoklonale gammopathie heeft
- OF
- * Als de proefpersoon aan één van de 3 voorwaarden hierboven voldoet en echocardiografische aanwijzingen voor amyloïdose heeft, evenals aan de hand van een biopsie bewezen amyloïdose met een monoklonale gammopathie en er geen weefsel beschikbaar is voor massaspectrometrie of immuno-elektronenmicroscopie, moet de proefpersoon gensequentiebepaling hebben die consistent is met transthyretine (TTR) wild type (bv. geen TTR-mutatie aanwezig) EN een score 0 hebben bij technetium-99m-3,3-difosfono-1,2 propanodicarboxylzuur- (99mTc DPD; Rapezzi 2011), hydroxymethyleendifosfonaat- (99mTc HMDP; Galat 2015), of pyrofosfaat- (99mTc PYP;

Bokhari 2013) scintigrafie

6. Cardiale betrokkenheid zoals gedefinieerd door al het volgende:

- * In het verleden gedocumenteerde of op dit moment opgemerkte klinische tekenen en symptomen ter onderbouwing van de diagnose hartfalen in het kader van een bevestigde diagnose van AL-amyloïdose bij afwezigheid van een andere verklaring voor hartfalen
- * Ofwel een endomyocardiobiopsie die AL-amyloïdose aantoonst ofwel een echocardiogram dat een gemiddelde wanddikte van het linkerventrikel van > 12 mm aantoonst bij diastole in afwezigheid van andere oorzaken (bv. ernstige hypertensie, aortastenose), om een goede verklaring te bieden voor de mate van wandverdikking
- * NT-proBNP ≤ 650 pg/ml en ≤ 8500 pg/ml

7. Geplande eerstelijnschemotherapie die wekelijks en subcutaan (SC) toegediend bortezomib bevat

8. Adequate beenmergreserve, leverfunctie en nierfunctie, zoals aangetoond via:

- * Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$
 - * Plaatjestelling $\geq 75 \times 10^9/l$
 - * Hemoglobine ≥ 9 g/dl
 - * Totaal bilirubine < 2 keer de bovengrens van normaal ($\times$ ULN)
 - * Aspartaat-aminotransferase (AST)/serumglutaminezuur-oxaalazijnzuur-transaminase (SGOT) $\leq 3 \times$ ULN
 - * Alanine-aminotransferase (ALT)/serumglutaminezuur-pyruvinezuur-transaminase (SGPT) $\leq 3 \times$ ULN
 - * Alkaline-fosfatase (ALP) $\leq 5 \times$ ULN (behalve voor proefpersonen met hepatomegalie en isozymen specifiek voor lever in plaats van bot)
 - * Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² als geschat met behulp van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-vergelijking
9. Systolische bloeddruk in zittende houding 90-180 mmHg
10. Afgelegde afstand tijdens elke screening-6MWT is > 30 meter en < 550 meter
11. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten twee negatieve zwangerschapstests hebben tijdens screening (de tweede binnen 24 uur voorafgaand aan de eerste toediening van onderzoeksmedicatie) en moeten instemmen met het gebruik van een zeer doeltreffende door een arts goedgekeurde anticonceptiemethode (Bijlage 4) vanaf screening tot 90 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie
12. Mannelijke proefpersonen moeten chirurgisch zijn gesteriliseerd of moeten instemmen met het gebruik van een zeer doeltreffende door een arts goedgekeurde anticonceptiemethode (Bijlage 4) vanaf screening tot 90 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie
13. In staat zijn om een toestemmingsformulier te begrijpen en bereid zijn om dit te ondertekenen voordat onderzoeksprocedures worden gestart

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria (de proefpersonen mogen aan geen van de volgende criteria voldoen):

1. Andere amyloïdose dan AL-amyloïdose
2. NT-proBNP < 650 pg/ml of > 8500 pg/ml

3. Voldoet aan de definitie van de International Myeloma Working Group (IMWG) voor multipel myeloom (Bijlage 5)

*Let erop dat proefpersonen die aan de IMWG-definitie voldoen van symptomatisch multipel myeloom met tekenen en/of symptomen die alleen aan geassocieerde amyloïdose toe te schrijven zijn mogelijk in aanmerking komen voor deelname na goedkeuring van de sponsor.

4. Proefpersoon komt in aanmerking voor ASCT of orgaantransplantatie en is van plan deze te ondergaan

5. Symptomatische orthostatische hypotensie die naar het medisch oordeel van de onderzoeker de proefpersoon zou belemmeren om de behandeling veilig te kunnen krijgen of om onderzoeksbeoordelingen te kunnen ondergaan

6. Myocardinfarct, ongecontroleerde angina pectoris, ernstige ongecontroleerde ventriculaire aritmieën, of elektrocardiografische (ECG) aanwijzingen voor acute ischemie, binnen 6 maanden voorafgaand aan het bezoek op Maand 1-Dag 1

7. Ernstige klepstenose (bijv. aorta- of mitralisstenose met een kleppoppervlak $<1,0 \text{ cm}^2$) of ernstige congenitale hartziekte

8. ECG-aanwijzingen voor acute ischemie of actieve afwijkingen in het geleidingssysteem met uitzondering van het volgende:

* Eerstegraads AV-blok

* Tweedegraads AV-blok type 1 (Mobitz type 1 / Wenckebach-type)

* Rechter- of linkerbundeltakblok

* Atriumfibrillatie met een gecontroleerde ventrikelfrequentie (ongecontroleerde [d.w.z. $>110 \text{ bpm}$] ventrikelfrequentie is niet toegestaan [bepaald aan de hand van een gemiddelde van drie slagen in afleiding II of drie representatieve slagen indien afleiding II niet representatief is voor de totale EKG])

9. Perifere neuropathie beoordeeld als National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) graad 2 met pijn, graad 3 of graad 4

10. De proefpersoon krijgt orale of IV antibiotica, antischimmelmiddelen of antivirale middelen binnen 1 week vóór Maand 1-Dag 1 (met uitzondering van profylactische orale middelen)

11. Voorafgaande behandeling met hematopoëtische groeifactoren, transfusies van bloed of bloedproducten binnen 1 week vóór Maand 1-Dag 1

12. Voorafgaande radiotherapie binnen 4 weken vóór Maand 1-Dag 1

13. Zware operatie binnen 4 weken vóór Maand 1-Dag 1 of geplande zware operatie tijdens het onderzoek

14. Actieve maligniteit met uitzondering van het volgende:

* Adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of in situ baarmoederhalskanker

* Adequaat behandelde kanker in stadium I waarvan de proefpersoon op dit moment al 2 jaar in remissie is

* Laagrisicoprostaatkanker met Gleason-score < 7 en prostaatspecifiek antigeen $< 10 \text{ mg/ml}$

* Elke andere vorm van kanker waarvan de proefpersoon al gedurende ≥ 2 jaar ziektevrij is

15. Voorgeschiedenis van ernstige allergie voor een van de bestanddelen van NEOD001, zoals histidine-/L histidinehydrochloridemonohydraat, trehaloseanhydride, of polysorbaat 20 of een voorgeschiedenis van infusiegerelateerde AE's van graad ≥ 3 of overgevoeligheid voor een andere monoklonale antistof, of bekende overgevoeligheid voor difenhydramine (of een gelijkwaardig H1-antihistamine) of acetaminofen (of het gelijkwaardige paracetamol)

16. Bekende (of voorgeschiedenis van) ongecontroleerde, actieve HIV-, hepatitis B- of

hepatitis-C-infectie

17. Eerdere behandeling met op plasmacellen gerichte chemotherapie, NEOD001, 11-1F4, antiserumamyloïd P-antilichaam, doxycycline voor amyloïd of andere experimentele behandeling gericht op amyloïd

18. Behandeling met een ander experimenteel middel binnen 30 dagen vóór Maand 1-Dag 1

19. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

20. Elke aandoening die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen belemmeren of waarvan de behandeling de uitvoering van het onderzoek zou kunnen belemmeren of die, naar de mening van de onderzoeker, het risico van de proefpersoon bij deelname aan het onderzoek onaanvaardbaar zou verhogen

21. De proefpersoon staat onder wettelijke voogdij

22. Voorgeschiedenis van epilepsie of epileptische aandoening met uitzondering van koortsaanvallen tijdens de kinderjaren

23. Macroglobulinemie van Waldenström en/of immunoglobuline M (IgM) monoklonale gammopathie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-06-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: NEOD001
Generieke naam: NEOD001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2014-003865-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02312206
CCMO	NL52890.042.15