

Een fase 3, gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd onderzoek naar ALXN1210 versus eculizumab bij volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die geen eerdere behandeling met een complementremmer hebben ontvangen

Gepubliceerd: 08-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de non-inferioriteit van ALXN1210 in vergelijking met eculizumab bij volwassen patiënten met PNH die geen eerdere behandeling met een complementremmer hebben ontvangen. Er is sprake van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45425

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PNH-301

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloedziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals
Overige ondersteuning: pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALXN1210, Normalisatie lactaatdehydrogenase, PNH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire werkzaamheidseindpunten van het onderzoek zijn:

- * Vermijding van transfusie, gedefinieerd als het deel van de patiënten dat geen transfusie ontvangt en geen transfusie nodig heeft, volgens de in het protocol gespecificeerde richtlijnen, t/m dag 183 (week 26).
- * Hemolyse, zoals rechtstreeks gemeten via de LDH-N-waarden vanaf dag 29 (eerste geplande evaluatie van de post-initiële status van de onderhoudsdosering) tot dag 183 (week 26)

Secundaire uitkomstmaten

1. Percentage wijziging in LDH vanaf de baseline tot dag 183 (week 26)
2. Verandering in de kwaliteit van leven (QoL), gemeten via de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-schaal, versie 4, van de baseline tot dag 183 (week 26)
3. Aantal patiënten met hemolyse tijdens de behandeling, gedefinieerd als ten minste één nieuw of verergerd symptoom of teken van intravasculaire hemolyse (vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid [dyspneu], anemie [hemoglobine < 10 g/dl], ernstige vasculaire bijwerking [MAVE, inclusief

trombose], slikstoornis of erectiestoornis) in de aanwezigheid van verhoogde

LDH * 2 × bovengrens van normaal [ULN] na een eerdere verlaging naar < 1,5 × ULN tijdens therapie

4. Het deel patiënten met gestabiliseerde hemoglobine, gedefinieerd als het vermijden van een verlaging van * 2 g/dl hemoglobine vanaf de baseline zonder een transfusie t/m dag 183 (week 26)

Farmacokinetische en farmacodynamische eindpunten

* Wijzigingen in ALXN1210 in serum en eculizumabconcentratie na verloop van tijd

* Wijzigingen in de hemolytische activiteit in rode bloedcellen van kippen (cRBC's) na verloop van tijd (oriënterend)

* Veranderingen in vrije concentraties van complementfactor 5 (C5) na verloop van tijd

Meer details over eindpunten vindt u in protocolsectie 6.2.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een verworven hemolytische stoornis die het meeste bij volwassenen voorkomt. De pathologie en klinische presentaties bij patiënten met PNH worden aangestuurd door ongecontroleerde terminale complementactivatie op rode bloedcellen (RBC's).

De enige goedgekeurde behandeling voor PNH is eculizumab (Soliris®). Eculizumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat zich specifiek en met hoge affiniteit bindt aan het complementeiwit C5. ALXN1210 werd ontworpen uit eculizumab om onmiddellijke en volledige C5-remming te behouden, terwijl het duurzame complementremming gedurende een verlengde doseringsinterval (1 maand of langer) gaf. ALXN1210 en eculizumab delen homologie van aminozuursequentie van > 99%.

De voornaamste doelstelling van effectieve PNH-behandeling met gerichte therapie is om onmiddellijke, volledige en aanhoudende remming te geven van terminale complementactiviteit om de hemolyse te blokkeren en trombose te voorkomen. Specifieker: een onvolledige C5-blokkade kan het risico op potentieel levensbedreigende doorbraakhemolyse vergroten (Hill 2012a, Lee 2013). Eventueel verlies van werkzaamheid aan het einde van de doseringsinterval of gemiste dosis door ongemak van doseringsintervallen kunnen een aanzienlijk medisch risico opleveren voor patiënten. Voor patiënten die behandeld worden met eculizumab is het noodzakelijk dat ze elke 2 weken onderhoudsinfusen krijgen. Gegeven het feit dat PNH een chronische ziekte is, kan dit behandelingschema een significante impact hebben op patiënten in termen van individuele zorgen voor de patiënt die samenhangen met afwezigheid op werk en, belangrijker, van invloed zijn op de therapietrouw.

ALXN1210 is ontwikkeld om dezelfde snelle werking en effectieve complementblokkade te hebben, met een verhoogde serumhalfwaardetijd om zo een langer durende farmacologische activiteit ten opzichte van eculizumab te verkrijgen. De aanzienlijk langere halfwaardetijd van ALXN1210 zal naar verwachting aanhoudende terminale complementremming gedurende een langere dosisinterval geven, en zo het potentiële risico van aan complement-gemedieerde hemolysedoorbraak tijdens de behandelingsperiode verminderen, waardoor de algehele gezondheid van patiënten verbetert.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de non-inferioriteit van ALXN1210 in vergelijking met eculizumab bij volwassen patiënten met PNH die geen eerdere behandeling met een complementremmer hebben ontvangen.

Er is sprake van non-inferioriteit wanneer na 26 weken behandeling: 1) de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het verschil (ALXN1210-eculizumab) in de mate van vermijden van een transfusie (TA) groter dan -20% is, en 2) de ondergrens van het 95% BI voor de odds ratio van ALXN1210 in vergelijking met eculizumab voor normalisatie van lactaatdehydrogenase (LDH-N) groter is dan 0,39.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen van het onderzoek dienen om het volgende te beoordelen:

- * De veiligheid en verdraagzaamheid karakteriseren van ALXN1210 bij deze patiëntenpopulatie
- * De werkzaamheid evalueren van ALXN1210 met aanvullende werkzaamheidsmaatregelen
- * De farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) en immunogeniciteit karakteriseren van ALXN1210
- * De veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn evalueren van ALXN1210
- * De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die overschakelen van eculizumab

tot ALXN1210 in de verlengingsperiode evalueren

Onderzoeksopzet

Study ALXN1210-PNH-301 is een fase 3, open-label, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, multicenter onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van ALXN1210 versus eculizumab via intraveneuze (IV)-infuustoediening bij volwassen patiënten met PNH die geen eerdere behandeling met een complementremmer hebben ontvangen. Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van 4 weken, een gerandomiseerde behandelingsperiode van 26 weken, en een vervolgperiode van maximaal 2 jaar. Patiënten worden aan 1 van de 6 groepen toegewezen op basis van hun transfusievoorgeschiedenis (0, 1 tot 14 of >14 eenheden erythrocytenconcentraat [pRBC's] in het jaar voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel) en lactaatdehydrogenase (LDH)-niveaus bij screening (1,5 tot $< 3 \times$ bovengrens van normaal [ULN] of $\geq 3 \times$ ULN). Vervolgens worden de patiënten uit alle 6 de groepen willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 om ALXN1210 of eculizumab te ontvangen. De inschrijving van patiënten met een voorgeschiedenis van transfusie in het afgelopen jaar is maximaal 20%.

Voorafgaand aan randomisatie en binnen 5 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel op dag 1, dient het hemoglobineniveau van elke patiënt te worden geëvalueerd in een plaatselijk of centraal laboratorium. Als het hemoglobineniveau van de patiënt hierbij voldoet aan de in het protocol gespecificeerde richtlijnen voor transfusie, dient de patiënt een transfusie te ontvangen met pRBC's tot er een hemoglobineniveau boven de in het protocol gespecificeerde drempelwaarde voor transfusie is bereikt, om in aanmerking te komen voor randomisatie. In een plaatselijk of centraal laboratorium moet worden bevestigd of de hemoglobine waarde van de patiënt na de transfusie boven de in het protocol gespecificeerde drempelwaarde voor transfusie ligt.

Patiënten die willekeurig zijn toegewezen aan de ALXN1210-groep ontvangen een oplaaddosis van ALXN1210 (2400 mg voor patiënten met een gewicht van > 40 tot < 60 kg, 2700 mg voor patiënten met een gewicht van > 60 tot < 100 kg, 3000 mg voor patiënten met een gewicht van ≥ 100 kg) op dag 1, gevolgd door een onderhoudsdosis ALXN1210 (3000 mg voor patiënten met een gewicht van ≥ 40 tot < 60 kg, 3300 mg voor patiënten met een gewicht van ≥ 60 tot < 100 kg, 3600 mg voor patiënten met een gewicht van ≥ 100 kg) op dag 15 en vervolgens elke 8 weken (q8w) gedurende een volledige behandeling van 26 weken. Patiënten die willekeurig zijn toegewezen aan de eculizumabgroep ontvangen een inductiebehandeling met 600 mg eculizumab IV op dag 1, 8, 15 en 22, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met eculizumab 900 mg op dag 29 en vervolgens elke 2 weken (q2w) gedurende een volledige behandeling van 26 weken. Na het afronden van alle onderzoeken op dag 183, komen de patiënten in de vervolgperiode waarin zij ALXN1210 ontvangen totdat het product is geregistreerd of goedgekeurd (volgens de landspecifieke richtlijnen) of gedurende maximaal 2 jaar (hetgeen zich het eerst voordoet). Vanaf dag 183

ontvangen patiënten die zijn gerandomiseerd naar de ALXN1210-behandelgroep een onderhoudsdosis (zoals hierboven beschreven) ALXN1210 q8w, en patiënten die zijn gerandomiseerd naar de eculizumabgroep ontvangen 2 weken later een oplaaddosis (zoals hierboven beschreven) ALXN1210 en vervolgens q8w een op gewicht gebaseerde onderhoudsdosis ALXN1210.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van onderzoeksmiddel ALXN1210 en eculizumab (actieve controle) via IV-infuustoediening. Dosering wordt gebaseerd op het gewicht van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Potentiële risico's die samenhangen met ALXN1210 omvatten infecties (N. meningitidis en andere ingekapselde organismen), immunogeniciteit en overgevoeligheid.

Raadpleeg de IB (onderzoekersbrochure), sectie 2.2 voor een gedetailleerde beschrijving van potentiële risico's die samenhangen met ALXN1210, voor een samenvatting van de gegevens en voor begeleiding bij monitoren voor de onderzoeker.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

College Street 100
New Haven CT 06510
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

College Street 100
New Haven CT 06510
US

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers *18 jaar
2. Diagnose PNH bevestigd bij gedocumenteerde flowcytometrie met een hoge gevoeligheid
3. Aanwezigheid van 1 of meer van de volgende-PNH gerelateerde symptomen binnen 3 maanden van screening: vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid (dyspnoe), anemie (hemoglobine <10 g / dl), geschiedenis van een ernstige vaatstoornis (incl trombose), dysfagie of erectiele dysfunctie; of een voorgeschiedenis van PRBC transfusie als gevolg van PNH.
4. LDL gehalte * 1.5 × ULN op moment van screening.
5. Gedocumenteerde vaccinatie tegen meningokokken niet meer dan 3 jaar voorafgaand aan, of op het moment van, dosering studie medicatie.
6. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken vanaf screening en continueren tot minimaal 8 maanden na de laatste dosis ALXN1210
7. Bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en het schema van de onderzoeksbezoeken na te komen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met een complementremmer op enig moment
2. Geschiedenis van beenmergtransplantatie.
3. Lichaamsgewicht <40 kg.
- 4 Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of die een positieve zwangerschapstest hebben bij screening of op dag 1
5. Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek of gebruik van een experimentele therapie binnen 30 dagen vóór de start van het onderzoeksmiddel op dag 1 in dit onderzoek of binnen 5 halfwaardetijden van dit onderzoeksproduct, waarbij de grootste waarde van toepassing is.

6. Voorgeschiedenis van of grote cardiale, pulmonaire, renale, endocriene of hepatische ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker of sponsor, deelname zou uitsluiten
7. Onstabiele medische aandoeningen (bijvoorbeeld myocardischemie, actieve gastro-intestinale bloeding, ernstig hartfalen, de verwachte behoefte aan een grote operatie binnen 6 maanden na randomisatie, met samen chronische bloedarmoede niet verwant aan PNH).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ALXN1210
Generieke naam:	-
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Soliris
Generieke naam:	Eculizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2016-002025-11-NL

NCT02946463

NL58963.091.16