

Een open-labelonderzoek met enkele groep ter beoordeling van de doeltreffendheid en veiligheid van REGN3918 bij patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die naïef zijn voor complementremmers of die niet onlangs behandeling met complementremmers gekregen hebben

Gepubliceerd: 02-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van een vermindering in intravasculaire hemolyse door REGN3918 in de loop van 26 weken behandeling bij patiënten met actieve PNH die behandelingsnaïef zijn voor complementremmerbehandeling...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48163

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

onderzoek bij PNH patiënten niet eerder behandeld met complementremmers

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Marchiafava-Micheli-syndroom, stamcelaandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, PNH, REGN3918

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Het aandeel patiënten dat voldoende controle behaalt over hun intravasculaire hemolyse, gedefinieerd als LDH $<1,5 \times \text{ULN}$ bij elk gepland tijdstip van week 4 tot en met week 26
- * Het aandeel patiënten dat transfusievermijding behaalt, gedefinieerd als geen post-baseline transfusie van rode bloedcellen volgens het protocol in de loop van 26 weken

Secundaire uitkomstmaten

- * Het percentage doorbaakhemolyse in de loop van 26 weken, gedefinieerd als de meting van LDH $\geq 2 \times \text{ULN}$ met gelijktijdige daarmee gepaard gaande tekenen of symptomen op gelijk welk moment na een eerste behalen van ziektecontrole (d.w.z. LDH $\geq 1,5 \times \text{ULN}$)
- * Het aandeel patiënten dat normalisatie behaalt van hun intravasculaire hemolyse, gedefinieerd als LDH $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ bij elk gepland tijdstip van week 4 tot en met week 26
- * Tijd tot eerste LDH $\geq 1,5 \times \text{ULN}$

- * Percentage dagen met LDH $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ van week 4 tot en met week 26
- * Verandering en procentuele verandering in LDH-spiegels vanaf de baseline tot week 26
- * Het percentage en het aantal eenheden van transfusie met rode bloedcellen in de loop van 26 weken
- * Verandering ten opzichte van de baseline in RBC hemoglobinespiegel in week 26
- * Verandering ten opzichte van de baseline in vrije hemoglobinespiegel in week 26
- * Verandering en procentuele verandering en opzichte van de baseline in totale hemolytische complementactiviteit-assay (CH50) in week 26
- * Verandering ten opzichte van de baseline in door de patiënt gemelde resultaten (vermoeidheid zoals gemeten door de FACIT-Fatigue, en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven zoals gemeten door de Europese Cooperative Oncology Group [EORTC]-QLQ-30 en EQ-5D-3L) in week 26
- * Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment emergent adverse events, TEAE's) en andere veiligheidsvariabelen in de loop van 26 weken
- * Concentraties van totaal REGN3918 in serum, beoordeeld in de loop van het gehele onderzoek
- * Incidentie van tijdens de behandeling optredende anti-geneesmiddel antilichamen tegen REGN3918 bij patiënten in de loop van de tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eculizumab, goedgekeurd voor de behandeling van PNH in vele landen wereldwijd, is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen het terminale complement-eiwit C5. Het blokkeert de vorming van het MAC - C5b-9, waardoor PNH-RBC's worden beschermd tegen complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse. De basis voor de goedkeuring van eculizumab is de effectiviteit ervan bij PNH, zoals blijkt uit de initiële verlaging van lactaatdehydrogenase (LDH) -niveaus en door de langdurige vermindering van de behoefte aan bloedtransfusies; daling van de incidentie van trombose; verbetering van bloedarmoede; en verbetering van de kwaliteit van leven.

Niet alle patiënten ontvangen echter een optimaal therapeutisch voordeel. 25% van de patiënten heeft bijvoorbeeld nog steeds recidiverende, zij het minder frequente, bloedtransfusies nodig. Tot 20% van de patiënten op eculizumab therapie vereist significante verhogingen van de dosis of dosisfrequentie als gevolg van doorbraakhemolysis als gevolg van onvolledige remming van C5. In zeldzame gevallen is eculizumab niet effectief vanwege polymorfe variatie in het gen dat codeert voor C5, zodat het eiwit niet door eculizumab wordt herkend. De heterogeniteit in deze hematologische responsen kan te maken hebben met onderliggende aplastische anemie, C3b-gemedieerde extravasculaire hemolyse of onvolledige farmacologische blokkade van C5 en zeldzame polymorfismen in het gen dat codeert voor C5. Eculizumab toediening elke 2 weken (Q2W) door intraveneuze (IV) infusie zijn beschreven als belastend voor patiënten.

Er wordt verwacht dat REGN3918 een betere beheersing van doorbraakhemolysis verschaft door maximale en duurzame remming van C5 gedurende het gehele toedieningsinterval te verschaffen, waardoor de dosering wordt verbeterd, binding aan het polymorfe variante C5-eiwit dat eculizumab niet effectief maakt, en de ontwikkeling van een geschikte subcutane formulering.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van een vermindering in intravasculaire hemolyse door REGN3918 in de loop van 26 weken behandeling bij patiënten met actieve PNH die behandelingsnaïef zijn voor complementremmerbehandeling of die niet onlangs complementremmerbehandeling hebben ontvangen.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- * het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van REGN3918.
- * het evalueren van het effect van REGN3918 op parameters van intramusculaire hemolyse
- * het beoordelen van de concentraties van totaal REGN3918 in serum.
- * het evalueren van de incidentie van tijdens de behandeling optredende anti-geneesmiddel antilichamen tegen REGN3918.
- * het evalueren van het effect van REGN3918 op door de patiënt gemelde

resultaten (patiënt reported outcomes, PRO*s) die vermoeidheid en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven meten

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label-, 26 weken durend behandelingsonderzoek met enkel groep bij patiënten met bevestigde diagnose van PNH en actieve tekenen en symptomen die ofwel behandelingsnaïef zijn voor complementremmer of eerdere behandeling met een complementremmer hebben gekregen, maar niet binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek.

In dit onderzoek zijn er twee cohorten, één voor dosisbevestiging (cohort A) en één voor dosisuitbreiding (cohort B). Dosisbevestiging wordt bepaald bij de tussentijdse analyse. De inclusie- en exclusiecriteria en het schema van gebeurtenissen zijn hetzelfde voor cohort A en cohort B. Tijdens de beoordeling van gegevens uit cohort A zal werving in het onderzoek worden voortgezet met aangeworven patiënten die vervolgens als volgt worden toegewezen: als een besluit wordt genomen om cohort A uit te breiden, ze zullen worden toegewezen aan cohort A. Als het besluit is genomen om verder te gaan met cohort B, ze zullen worden toegewezen aan cohort B.

Patiënten krijgen een enkelvoudige oplaaddosis REGN3918 30 mg/kg intraveneus (IV) op dag 1, daarna een dosis van niet meer dan 800 mg subcutaan (SC) eenmaal per week (QW; $\pm$ 1 dag) tot week 26.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen een enkelvoudige oplaaddosis REGN3918 30 mg/kg intraveneus (IV) op dag 1, daarna een dosis van niet meer dan 800 mg subcutaan (SC) eenmaal per week (QW; $\pm$ 1 dag) tot week 26.

Inschatting van belasting en risico

- Extra bezoeken aan het ziekenhuis, extra fysieke tests ondergaan, waaronder een test voor gonorroe en zwangerschap.
- Mogelijk uitslag of oppervlakkige irritatie van de huid door de ECG-stickers.
- In totaal zal ongeveer 500 ml bloed worden afgenomen. Deze hoeveelheid zal geen problemen geven (ter vergelijking: een bloeddonatie houdt in dat elke keer 500 ml bloed wordt afgenomen). Mogelijke bijwerkingen van bloedafnames of biopsieën zijn flauwvallen, kneuzingen, pijnlijke plek en gevoelige plek ter hoogte van de injectieplaats en in zeldzame gevallen, een infectie.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, 10591
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)

- * Man of vrouw *18 jaar of van wettelijke meerderjarigheid bij de screening, afhankelijk van welke waarde het grootst is
- * Diagnose van paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) bevestigd door middel van hooggevoelige stroomcytometrie
- * Actieve ziekte, zoals gedefinieerd door de aanwezigheid van 1 of meer PNH-gerelateerde tekenen of symptomen of voorgeschiedenis van rode bloedcel (RBC) -transfusie omwille van PNH binnen 3 maanden voorafgaand aan screening.
- * Lactaatdehydrogenase (LDH)- niveau * 2 x bovengrens van normaal (ULN) bij het

screeningbezoek.

* PNH-granulocyten (aangeduid als polymorfonucleair [PMN]) > 10% bij screeningbezoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Eerdere behandeling met een complementremmer binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek of op elk willekeurig moment waarop de patiënt refractair was voor complementremmerbehandeling, naar het oordeel van de onderzoeksarts (met uitzondering van eculizumab- refractaire patiënten als gevolg van de C5-variant R885H/C)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

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

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	REGN3918
Generieke naam:	REGN3918

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2020

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	ID
EudraCT	EUCTR2018-002734-20-NL
CCMO	NL69110.091.19
Ander register	not yet known