

Een open-label uitbreidingsonderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van REGN3918 bij patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie op lange termijn te evalueren

Gepubliceerd: 16-10-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en het effect op de lange termijn op intravasculaire hemolyse (d.w.z. proportie van patiënten die lactaat dehydrogenase (LDH) * 1,5x bovengrens van normaal (ULN...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48439

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Open-label extensieonderzoek bij patiënten met PNH

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 3, PNH, REGN3918

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire veiligheidseindpunt is de incidentie en ernst van bijwerkingen van behandelingselementen (TEAE's) en andere veiligheidsvariabelen tijdens de 2 jaar open-label behandelingsperiode van de studie bij patiënten die werden behandeld met REGN3918.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is het percentage patiënten dat LDH * $1,5 \times \text{ULN}$ bereikt in week 26, gedefinieerd als LDH * $1,5 \times \text{ULN}$ bij elke geplande tijdstip tot week 26 (inclusief)

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten omvatten:

- * Het aandeel patiënten met doorbraakhemolysis in week 26
- * De snelheid en het aantal eenheden van transfusie in week 26

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ecilizumab, 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 variëte C5-eiwit dat eculizumab niet effectief maakt, en de ontwikkeling van een geschikte subcutane formulering

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en het effect op de lange termijn op intravasculaire hemolyse (d.w.z. proportie van patiënten die lactaat dehydrogenase (LDH) $\times 1,5$ x bovengrens van normaal (ULN) gedurende 26 weken bereiken) van REGN3918 bij patiënten met paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH).

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- * Om het langetermijneffect van REGN3918 op intravasculair hemolyse te evalueren.
- * Om de concentraties van de totale REGN3918 in serum te bepalen.
- * Om het optreden van de immunogeniciteit van REGN3918 te evalueren.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een open-label studie met REGN3918. Patiënten die 1 van de 2 parent studies hebben voltooid (dwz R3918-PNH-1852 of R3918-PNH-1853) komen in aanmerking voor screening op deze 2 jaar durende open label extensie (OLE) studie.

Deze studie bevat 2 onderzoeksperioden: de 2-jarige open-label behandelingsperiode en de optionele post-end-of-treatment (EOT) -periode (dwz na voltooiing van de 2-jarige open-label behandelingsperiode).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen tijdens de behandelingsperiode een dosis niet hoger dan 800 mg subcutaan (SC) QW ($\pm$ 1 dag).

Inschatting van belasting en risico

- Extra bezoeken aan het ziekenhuis, aanvullende fysieke tests, waaronder een test voor gonorrroe en zwangerschap.
- Mogelijke uitslag of oppervlakkige irritatie van de huid door de ECG-stickers.
- In totaal zal ongeveer 225 ml bloed worden afgenomen, verdeeld over 14 bezoeken. Dit volume veroorzaakt geen problemen (ter vergelijking: Een bloeddonatie houdt in dat elke keer 500 ml bloed wordt afgenomen). Mogelijke bijwerkingen van bloedonderzoek zijn flauwvallen, contusies, zere plek en gevoelig gebied op 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)

1. Patiënten met PNH die zonder onderzoek een behandeling hebben voltooid in een van de parent studies waaraan zij hebben deelgenomen
2. Bereid en in staat om te voldoen aan klinische bezoeken en studie gerelateerde procedures
3. Geïnformeerde toestemming ondertekend door de patiënt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Significante protocolafwijking (en) in de parent studie op basis van het oordeel van de onderzoeker en voor zover deze (indien vervolg) invloed hebben op de onderzoeksdoelstellingen en / of veiligheid van de patiënt (bijvoorbeeld herhaalde niet-naleving van de dosering door de patiënt).
2. Elke nieuwe aandoening of verergering van een bestaande aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor inschrijving of zou kunnen interfereren met deelname of voltooiing van het onderzoek door de patiënt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	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:	REGN3918
Generieke naam:	REGN3918

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2020
Soort:	Amendement

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	EUCTR2019-000130-20-NL
CCMO	NL70621.091.19