

rVA576 (Coversin) long-term veiligheid en werkzaamheid controle studie

Gepubliceerd: 16-11-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

* Het doel van deze studie is het veiligheidsprofiel vast te stellen bij langdurige Coversin behandeling.* Het observeren van lange termijn veiligheid en de werkzaamheid van Coversin over een periode van meer dan 6 maanden.* Het beoordelen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hemolyses en aanverwante aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48556

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Conserve studie

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen

Synoniemen aandoening

PNH (verworven hemolytische anemie) en aHUS (ontregeling van het complementsysteem)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Akari Therapeutics Plc

Overige ondersteuning: Akari Therapeutics Plc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aHUS, Coversin, langetermijn veiligheid/werkzaamheid, PNH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Eindpunten voor Veiligheid en Werkzaamheid:

Lange termijn veiligheid van rVA576 (Coversin) zoals beoordeeld door SAE, AE, vitale functies, immunogeniciteit evaluaties, resultaten van passende standaard laboratoriumtests (klinische chemie, hematologie, coagulatie, urineonderzoek, en ADA) en electrocardiogrammen (ECGs).

Secundaire uitkomstmaten

PNH Secundair:

1. Proportie van patiënten met trombotische en hemolytische status zonder bijwerkingen gedurende elke periode van 3 maanden sinds het begin van het onderzoek.
2. Tijd tot trombotische of hemolytische gebeurtenis sinds het begin van de studie.
3. Proportie van proefpersonen die PRBC-transfusie nodig hebben tijdens elke periode van 3 maanden sinds het begin van het onderzoek en gedurende de gehele periode van de studie, met analyse van i) patiënten die transfusieafhankelijk waren toen ze rVA576 (Coversin) begonnen te ontvangen, ii) patiënten die wel transfusie-onafhankelijk waren toen ze rVA576 (Coversin) begonnen te ontvangen, en iii) alle patiënten, en verdere stratificatie van deze verhoudingen door a) patiënten die vóór de behandeling met rVA576 (Coversin) complement-remmer-naïef waren, en b) patiënten die een behandeling met een andere complementremmer kregen voor de overschakeling op rVA576 (Coversin).

4. Tijd tot eerste transfusie sinds deelname aan het onderzoek.
5. Proportie van patiënten zonder negatieve veranderingen in het uitkomsten van de volgende testen: Quality of Life met behulp van de EORTC QLQ-C30, de EQ-5D-5L en FACIT-F instrumenten bij elke periode van drie maanden sinds het begin van de studie.
6. Proportie van patiënten met serum lactaatdehydrogenase (LDH) $<1,8$, $> 1,8$ tot $2,4$, $> 2,4$ tot 3 en > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN) bij elke periode van 3 maanden sinds het begin van het onderzoek.
7. Proportie van patiënten met mediane serum Lactate Dehydrogenase (LDH) $<1,8$, $> 1,8$ tot $2,4$, $> 2,4$ tot 3 en > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN) over de gehele duur van het onderzoek.
8. Proportie van transfusie-onafhankelijke patiënten op elke 3 maanden meetpunt, met hemoglobine (g / L) boven de baseline hemoglobine waarde ze hadden aan het begin van het onderzoek waaruit ze overstroonden naar CONSERVE. Met baseline voor CAPSTONE (AK580) gedefinieerd als de hemoglobine waarde waarop zij hun transfusie (het instelpunt) kregen of voor COBALT (AK579) en CONSENT (AK578) de hemoglobine waarde waarbij de patiënten deze onderzoeken starten. Met afzonderlijke analyse van patiënten die i) transfusie-onafhankelijk waren voorafgaand aan het ontvangen van rVA576 (Coversin) en transfusie-onafhankelijk bleven en ii) transfusie-afhankelijk voorafgaand aan het ontvangen van rVA576 (Coversin).
9. Proportie van transfusie-onafhankelijke patiënten over het geheel duur van het onderzoek met gemiddelde hemoglobine (g / L) boven de baseline hemoglobine waarde die ze hadden aan het begin van het onderzoek waaruit zij

doorstroomden naar CONSERVE d. Met baselinehemoglobine gedefinieerd als voor de vorige secundaire eindpunt (# 8). Met afzonderlijke analyse van patiënten die i) transfusie-onafhankelijk waren voorafgaand aan het ontvangen van rVA576 (Coversin) en transfusie-onafhankelijk bleven en ii) transfusie afhankelijk voorafgaand aan het ontvangen van rVA576 (Coversin).

10. Proportie van patiënten met ernstige bijwerkingen aan de bloedvaten (MAVE) gedurende de gehele periode van het onderzoek.

11. Tijd tot de eerste Major Adverse Vascular Event (MAVE) voor elk patiënt sinds het deelname aan het onderzoek.

12. Aantal belangrijke ernstige vasculaire gebeurtenissen (MAVE) over het gehele periode van de studie.

aHUS Secundair:

1. Proportie van patiënten met normaal aantal bloedplaatjes [$\geq 150 \times 10^9 / L$] op elk tijdstip van 3 maanden sinds het begin van de studie en gedurende de gehele periode van de studie.

2. Proportie van patiënten die in het onderzoek komen met volledige TMA-reactie die nog steeds volledige TMA-respons vertonen met behoud van nierfunctie, gedefinieerd als hematologische normalisatie (aantal bloedplaatjes $\geq 150 \times 10^9 / L$ en LDH $\leq ULN$) en behoud van de nierfunctie (stijging van $<25\%$ van de SCr ten opzichte van de uitgangswaarde van de vorige studie), gedurende de periode van elke drie maanden sinds het begin van deze studie.

3. Proportie van de patiënten met volledige TMA-respons met verbeterde nierfunctie gedefinieerd als normalisatie van hematologische parameters

(normalisatie van het aantal bloedplaatjes en LDH*ULN) en * 25% afname in SCr van de uitgangswaarde van de vorige studie gedurende elke periode van drie maanden sinds het begin van de studie.

4. Percentage van proefpersonen die hematologische normalisatie vertonen (aantal bloedplaatjes * $150 \times 10^9 / L$ en LDH * ULN) gedurende elke periode van 3 maanden periode sinds het begin van deze studie.

5. Proportie van proefpersonen met verbetering van de nierfunctie gedefinieerd als afname van SCr over drie opeenvolgende metingen vanaf de baseline van een eerdere studie zonder dialyse, ook als deze niet binnen de normale reeks vielen.

6. Proportie van patiënten die TMA-vrij zijn gedurende de periode van elke 3 maanden sinds het begin van de studie.

7. Gemiddelde telwijziging van plateletten in elke periode van 3 maanden sinds de start van de studie.

8. Gemeten Kwaliteit van het leven door middel van het FACIT-F-instrument en het EQ-5D-5L-instrument vanaf baseline met tussenpozen van 3 maanden tot de einde van de studie.

Aanvullende eindpunten:

* PK- en PD-parameters tijdens de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PNH en aHUS zijn ernstig verworven bloedziekten waarbij iemands eigen bloedcellen niet beschermd zijn tegen een deel van het immuunsysteem van het eigen lichaam genaamd het complementsysteem.

Coversin is een klein eiwit dat één van de complement factoren remt in het

complement systeem dat verantwoordelijk is voor schade aan de eigen cellen, zonder dat het andere delen van het complementsysteem beïnvloedt. Het kan helpen om de schade aan bloedcellen die optreedt in PNH en aHUS te verminderen en de symptomen van de ziekte te verminderen.

Doel van het onderzoek

- * Het doel van deze studie is het veiligheidsprofiel vast te stellen bij langdurige Coversin behandeling.
- * Het observeren van lange termijn veiligheid en de werkzaamheid van Coversin over een periode van meer dan 6 maanden.
- * Het beoordelen van de lange termijn aanvaardbaarheid van Coversin door de patiënt met behulp van de EORTC QLQ-C30 en de EQ-5D-5L documenten en de niet-gevalideerde vragenlijst van de sponsor.
- * Het waarnemen van verandering, indien aanwezig, in de productie van anti-drug antilichamen (ADA) en of deze antilichamen neutraliserend worden of zijn.
- * Om beoordelen van de effecten, indien aanwezig, op veranderingen in de formulering of geneesmiddelafgifte die gedurende de onderzoeksperiode worden ingevoerd.

Onderzoeksopzet

Open label, geen randomisatie, observationeel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dagelijks subcutane toediening van coversin.

Inschatting van belasting en risico

Vanwege het gebruik van complementremmers continue alert zijn op symptomen voor hersenvliesontsteking.

Kwaliteit van leven vragenlijsten invullen bij start, na 3, 6, 9,12,18, 24, 30, 36 maanden en bij einde studie.

Adequate anticonceptie regelen.

Vrouwen in vruchtbare leeftijd moeten maandelijks thuis een zwangerschapstest doen en tot 90 dagen na de laatste dosis.

Tijdens alle controles bloedafname.

Dagelijks zelf subcutaan spuiten. Indien de behandeling succesvol is wordt de dagelijks subcutane toediening levenslang voortgezet.

Contactpersonen

Publiek

Akari Therapeutics Plc

Wimpole Street 75-76
London W1G 9RT
GB

Wetenschappelijk

Akari Therapeutics Plc

Wimpole Street 75-76
London W1G 9RT
GB

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 van 18 jaar en ouder die met succes zijn behandeld met rVA576 (Coversin) in andere klinische protocol onderzoeken van Akari en wensen met rVA576 (Coversin) door te gaan na het afronden van dat onderzoek

- 2) Naar mening van de behandelende arts ontvangt de patiënt een klinisch voordeel van het voortzetten van de behandeling met het studiegeneesmiddel.
- 3) Bewijs van aanhoudende totale complement remming door CH50 assay
- 4) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten ermee instemmen om effectieve anticonceptie consequent gebruiken tijdens de hele studie en hebben een negatieve zwangerschapstest tijdens screening. Vrouwen worden beschouwd als postmenopauzaal en niet van vruchtbare leeftijd als ze 12 maanden lang amenorroe hebben gehad en wordt als steriel beschouwd als ze bilaterale chirurgische oöforectomie (met of zonder hysterectomie) hebben ondergaan of tubaligatie ten minste zes weken eerder.
- 5) Mannen met een vruchtbare partner moeten akkoord gaan met consistent gebruik van effectieve contraceptie OF hebben vasectomie gehad.
- 6) Gewicht > 50kg.
- 7) Geschikte profylaxe tegen Neisseria meningitidis infectie, door zowel immunisatie of continu gebruik van antibiotica.
- 8) Patiënt is bereid om vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
- 9) De patiënt is bereid mee te doen met de voorbereiding en zelftoediening van het studiegeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënt ondervond een veiligheidsgebeurtenis in het vorige onderzoeksprotocol, waardoor de patiënt een onaanvaardbaar risico loopt in het huidige protocol in de klinische oordeel van de onderzoeker en sponsor.
- 2) De patiënt is niet bereid om de kwaliteit van leven documenten en dagboekje in te vullen
- 3) Bewijs van actieve meningokokken infectie (test d.m.v. uitstrijkje niet verplicht)
- 4) Bij gelijktijdige behandeling met een ander complement remmer
- 5) Wanneer vrouw als patiënt zijnde zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is om zwanger te worden, vóór, tijdens of binnen 90 dagen na de laatste dosis; of van plan zijn om eicellen te doneren tijdens zo'n periode.
- 6) Wanneer een man, als patiënt zijnde, van plan is om sperma te doneren tijdens deze studie of voor de periode van 90 dagen na de laatste dosis.
- 7) Naar de mening van de onderzoeker niet geschikt is om deel te nemen door welk reden of aandoening dan ook, of dat het meedoen aan de studie riskant kan zijn voor de patiënt of nadelig voor de resultaten van het onderzoek.
- 8) Gebruik van verboden medicatie (bijv. Eculizumab (Soliris®))
- 9) Patiënt heeft een geschiedenis van drugsmisbruik of een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik binnen één jaar voorafgaand aan de screening.
- 10) Deelname aan andere klinische onderzoeken met onderzoeksproduct.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	20-03-2018
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Coversin (rVA576)
Generieke naam:	Coversin (rVA576)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2020
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	EUCTR2016-004129-18-NL
CCMO	NL61226.091.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	09-06-2020
Datum resultaten gemeld:	02-07-2021
Totaal aantal deelnemers:	1

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

02-07-2021