

Een fase 3-, open-labelonderzoek naar ALXN1210 bij kinderen en adolescenten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH)

Gepubliceerd: 10-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de evaluatie van de farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), veiligheid en werkzaamheid van ALXN1210 bij pediatrische patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50200

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALXN1210-PNH-304

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen

Synoniemen aandoening

bloedziekte, PNH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Alexion Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALXN1210, fase 3, kinderen en jongeren, open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * PK-/PD-parameters (dal en piek) bij baseline en in week 2, 10, 18 en 26
 - o PK: maximumserumconcentratie (C_{max}), dalserumconcentratie (gemeten in evenwichtstoestand aan het einde van het doseringsinterval; C_{dal}), accumulatie ratio
 - o PD: verandering in de concentratie vrije C5 en in de hemolytische activiteit in rode bloedcellen van kippen (cRBC) over het verloop van de tijd

Secundaire uitkomstmaten

- * Percentage verandering in LDH vanaf baseline tot dag 183 (week 26)
- * Transfusievermijding (Transfusion avoidance, TA), gedefinieerd als het percentage patiënten dat transfusievrij blijft en tot en met dag 183 (week 26) geen transfusie nodig heeft
- * Verandering in de kwaliteit van leven (QoL), zoals gemeten met behulp van de pediatrie FACIT- (Functional Assessment of Chronic Therapy) vermoeidheidsvragenlijst (patiënten * 5 jaar), vanaf baseline tot dag 183 (week 26)
- * Percentage patiënten met gestabiliseerde hemoglobine, gedefinieerd als vermijding van een afname in de hemoglobinespiegel van * 2 g/dl vanaf baseline in de afwezigheid van transfusies tot en met dag 183 (week 26)
- * Percentage verandering in vrije hemoglobine vanaf baseline tot dag 183 (week 26)

- * Percentage patiënten met doorbraakhemolyse, gedefinieerd als ten minste één nieuw of verslechterend symptoom of teken van intravasculaire hemolyse (vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid [dyspneu], anemie, groot ongewenst vasculair voorval [MAVE, inclusief trombose], dysfagie of erectiele disfunctie) in de aanwezigheid van een verhoogd LDH, als volgt:
 - o Voor patiënten die aan het onderzoek beginnen zonder ooit met een complementremmer te zijn behandeld, verhoogde LDH * 2 × ULN na eerdere LDH-afname tot < 1,5 × ULN tijdens de therapie
 - o Voor patiënten die stabiel zijn tijdens de behandeling met eculizumab, verhoogde LDH * 2 × ULN

Veiligheid

De veiligheid en verdraagbaarheid van ALXN1210 wordt geëvalueerd vanaf baseline tot week 26 en gedurende de gehele verlengingsperiode met behulp van lichamelijke onderzoeken, vitale functies, fysieke groei, electrocardiogrammen (ecg's), laboratoriumonderzoek en de incidentie van ongewenste voorvallen (AE's) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE's). Het percentage patiënten dat antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's) ontwikkelt, wordt ook geëvalueerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PNH is een ultra zeldzame, invaliderende en levensbedreigende ziekte, gedreven door chronische ongecontroleerde complementactivatie. De resulterende ontsteking en cellulaire schade leiden tot systemische complicaties, voornamelijk door intravasculaire hemolyse en trombofilie (Brodsky, 2014;

Socie, 1996). .

PNH heeft een geschatte wereldwijde incidentie van 1,3 per miljoen inwoners (Hill, 2006). De aanvang van PNH is meestal op volwassen leeftijd, met pediatrische gevallen die goed zijn voor <5% van de gemelde gevallen (Ware, 1991). Gezien de extreem kleine doelpopulatie zijn onderzoeken van kinderen met PNH beperkt tot case reports, een reeks gevallen en een paar klinische trials (Reiss, 2005).

Patiënten met PNH lopen het risico van aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit en een veranderde kwaliteit van leven. De huidige zorgstandaard voor de behandeling van PNH is eculizumab (Soliris®). De werkzaamheid en veiligheid van eculizumab voor de behandeling van PNH zijn goed vastgesteld. Het goedgekeurde doseringsschema voor eculizumab voor PNH omvat 4 wekelijkse inductiedoses, gevolgd door onderhoudsdoses die om de 2 weken worden toegediend vanaf week 5.

Aangezien PNH een chronische ziekte is, kan het huidige eculizumab-regime aanzienlijk van invloed zijn op patiënten, van wie velen dagen werk of school moeten missen om zich aan de behandeling aan te passen. In sommige gevallen kunnen patiënten de behandeling weigeren of zijn ze mogelijk niet in staat om aan de behandelfrequentie van eculizumab te voldoen. Equêteonderzoek in de praktijk ondersteunt de aanname dat de minder frequente infusies geassocieerd met ALXN1210 een positieve invloed zullen hebben op het dagelijks leven van patiënten en hun zorgverleners.

In deze fase 3, open-label studie, zullen de PK, farmacodynamiek (PD), werkzaamheid en veiligheid van ALXN1210 worden beoordeeld bij pediatrische patiënten met PNH.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de evaluatie van de farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), veiligheid en werkzaamheid van ALXN1210 bij pediatrische patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicenter, open-labelonderzoek met één groep ter evaluatie van de PK/PD, veiligheid en werkzaamheid van ALXN1210 toegediend via een intraveneuze (i.v.) infusie bij pediatrische patiënten (< 18 jaar) met PNH. Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van 4 weken, een primaire evaluatieperiode van 26 weken en een verlengingsperiode.

Patiënten die toestemming hebben gegeven, worden ten hoogste 4 weken vóór dag 1 gescreend om te zien of ze in aanmerking komen voor het onderzoek. Patiënten die aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria voldoen, gaan meedoen aan de primaire evaluatieperiode en krijgen op dag 1 een op gewicht

gebaseerde startdosis ALXN1210, gevolgd door een op gewicht gebaseerde onderhoudsbehandeling met ALXN1210 op dag 15 en daarna elke 8 weken (q8w) voor patiënten van ≥ 20 kg of elke 4 weken (q4w) voor patiënten van < 20 kg voor een behandeling van in totaal 26 weken. Voor patiënten die aan het onderzoek beginnen terwijl ze worden behandeld met eculizumab, vindt dag 1 van de onderzoeksbehandeling 2 weken na de laatste eculizumabdosis plaats.

Nadat 4 patiënten met een gewicht ≥ 5 kg tot < 40 kg de dosering tot en met dag 71 hebben voltooid, wordt een interimanalyse van de gegevens uitgevoerd, inclusief de PK van ALXN1210 en vrije concentraties van de complementcomponent 5 (C5). Tijdens de analyse kunnen er zonder onderbreking nieuwe patiënten meedoen aan het onderzoek. De verkregen veiligheids- en PK-/PD-gegevens worden geëvalueerd om te verzekeren dat de behandeling met ALXN1210 goed wordt verdragen en voor voldoende complementremming zorgt. Op basis van deze evaluaties, kan het doseringsschema aangepast worden.

Bovendien beoordeelt een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (DMC) regelmatig de veiligheidsgegevens van het onderzoek.

Na voltooiing van alle evaluaties op dag 183 beginnen alle patiënten aan een verlengingsperiode en blijven zij ALXN1210 krijgen volgens het juiste op gewicht gebaseerde schema. De verlengingsperiode gaat door tot het product geregistreerd en goedgekeurd is (conform de landspecifieke voorschriften) of maximaal 2 jaar, indien dat eerder is. Het einde van het onderzoek is gedefinieerd als het laatste bezoek of laatste follow-up (in het ziekenhuis of per telefoon) van de laatste patiënt in de verlengingsperiode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Startdoses van ALXN1210 op dag 1 en onderhoudsdoses op dag 15 en q8w daarna voor patiënten die ≥ 20 kg wegen, of q4w voor patiënten die < 20 kg wegen worden via i.v. infusie toegediend. De doses zijn gebaseerd op het op de doseringsdag opgenomen lichaamsgewicht van de patiënt of op het laatst genoteerde gewicht, zoals weergegeven in tabel 5 in het protocol (pagina 32).

Inschatting van belasting en risico

De studie bevat een screening periode, behandelingsperiode en een verlengingsperiode. Deelname in de studie duurt ongeveer 2.5 jaar. De screening periode duurt maximaal 28 dagen, de behandelingsperiode 26 weken en de verlengingsperiode duurt maximaal 2 jaar.

In totaal komen de patiënten tussen de 22 en 35 keer naar het ziekenhuis (dit is afhankelijk of het gewicht ≥ 20 kg of < 20 kg is)

De volgende tests en metingen vinden plaats tijdens de bezoeken:

9x invullen vragenlijsten over de algemene kwaliteit van leven

15 x lichamelijk onderzoek en beoordeling van de PNH symptomen en vitale functies

12x Zwangerschapstest (alleen bij kinderen die menstrueren)

12x Verzamelen urine

15x Bloed afname

Onderzoeksmiddel dosering:

patiënten*20 kg: max 21x

patiënten<20 kg: max 33x

Als een patiënt een extra dosis v onderzoeksmiddel krijgt, worden er extra PK/PD bloedmonsters afgenomen en wordt er 1 extra lichamelijk onderzoek gedaan inclusief vitale functies.

vaccinaties:

- meningococcen vaccinatie als de patiënt nog niet eerder voor PNH gevaccineerd is en de arts vindt dat de patient oud genoeg is.

- vaccinaties voor influenza type b (HiB) en Streptococcus pneumoniae als de arts denkt dat dit noodzakelijk is

Zie de IB en patiënteninformatie voor informatie over verwachte bijwerkingen en andere risico's en ongemakken

de huidige standaard behandeling van PNH is eculizumab (Soliris®).

De werkzaamheid en veiligheid van eculizumab voor PNH zijn goed vastgesteld en omvat 4 wekelijkse inductiedoses, gevolgd door onderhoudsdoses die om de 2 weken worden toegediend vanaf week 5.

Aangezien PNH een chronische ziekte is, kan het huidige eculizumab-regime aanzienlijk van invloed zijn op patiënten, van wie velen dagen werk of school moeten missen om zich aan de behandeling aan te passen. In sommige gevallen kunnen patiënten de behandeling weigeren of zijn ze mogelijk niet in staat om aan de behandelfrequentie van eculizumab te voldoen.

Equête onderzoek in de praktijk ondersteunt de aanname dat de minder frequente infusies geassocieerd met ravulizumab een positieve invloed zullen hebben op het dagelijks leven van patiënten en hun zorgverleners.

Ernstige bijwerkingen van het onderzoeksmiddel ravulizumab:

Patiënten die ravulizumab krijgen, zelfs na één dosis, lopen een verhoogd risico om een ernstige meningokokkeninfectie (meningitis) te krijgen die wordt veroorzaakt door de bacterie Neisseria meningitidis. De infectie kan de weefsels om hersenen en ruggenmerg aantasten (meningokokkenmeningitis) of kan in bloed ontstaan (meningokokkensepsis). Meningokokkeninfecties kunnen snel levensbedreigend of dodelijk worden, met name als niet op tijd herkend en behandeld. Patiënten worden daarom mogelijk ingeënt tegen meningokokkeninfecties. Deze inenting alleen is misschien niet voldoende om een meningokokkeninfectie te voorkomen.

Ook bestaat het risico om andere ernstige infecties te krijgen, zoals

bijvoorbeeld een door het lichaam verspreide gonokokkeninfectie door *Neisseria gonorrhoeae*.

Andere bijwerkingen van het onderzoeksmiddel ravulizumab:

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (bij meer dan 10% van de patiënten)

- * Diarree
- * Misselijkheid
- * Koorts
- * Vermoeidheid
- * Nasofaryngitis (zwellen van de neusholte en keel)
- * Ontsteking van de bovenste luchtwegen (verkoudheid)
- * Hoofdpijn

Bijwerkingen die vaak voorkomen (bij 1% tot 10% van de patiënten)

- * Buikpijn
- * Braken
- * Verstoorde spijsvertering
- * Griepachtige verschijnselen
- * Zich zwak voelen
- * Spierpijn
- * Spierspasmen
- * Rugpijn
- * Pijn in de gewrichten
- * Duizeligheid
- * Huiduitslag
- * Jeuk
- *

Bijwerkingen die soms voorkomen (bij minder dan 1% van de patiënten):

- * Rillingen

Tijdens de standaardbehandeling komen patiënten normaal om de 1-3 maanden naar het ziekenhuis ter controle van de PNH en wordt er bloed geprikt, lichamelijk onderzoek gedaan en bespreekt de arts de actuele problemen. Als het kind behandeling krijgt voor PNH, vindt er bij elk bezoek aan de dagbehandeling bloedonderzoek plaats en is er eens in 4-6 weken contact met de arts. Waar van toepassing, zullen de bezoeken aan het onderzoek zoveel mogelijk worden gecombineerd met de onderzoeksbezoeken. De extra onderzoeken die nodig zijn voor het onderzoek (zoals ECG, vragenlijst en extra bloedafnames), zijn aangegeven in de patiënten informatie in kleur in het schema van de onderzoeksbehandelingen.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121
MA, Boston 02210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121
MA, Boston 02210
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten < 18 jaar die ten tijde van de toestemming een gewicht van * 5 kg hebben.
2. Gedocumenteerde diagnose van PNH, bevestigd middels een hooggevoelige flowcytometrische evaluatie van rode bloedcellen (RBC) en witte bloedcellen (WBC), met een kloongrootte van granulocyten of monocyten van * 5%.
3. Voor patiënten die momenteel niet worden behandeld met een complementremmer: binnen 3 maanden vóór de screening aanwezigheid van 1 of meer van de volgende aan PNH gerelateerde tekenen of symptomen: vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid (dyspneu), anemie, geschiedenis van een groot ongewenst vasculair voorval (inclusief trombose), dysfagie of erectiele

disfunctie, of geschiedenis van transfusies met geconcentreerde RBC vanwege PNH.

4. Lactaatdehydrogenase- (LDH) waarden bij de screening als volgt:

a. Voor patiënten die momenteel niet worden behandeld met eculizumab, een LDH-waarde $\times 1,5 \times$ bovenlimiet van normaal (ULN).

b. Voor patiënten die momenteel eculizumab gebruiken: LDH-waarde $\times 1,5 \times$ ULN (monster moet worden verkregen op een geplande doseringsdag voor eculizumab voordat de dosis wordt toegediend [d.w.z. bij de dalspiegel van eculizumab] en moet worden geanalyseerd door het centrale laboratorium).

5. Om het risico van een infectie met meningokokken (*Neisseria meningitidis*) te beperken, moeten alle patiënten binnen 3 jaar vóór of bij aanvang van het gebruik van het onderzoeksmiddel tegen meningokokkeninfectie zijn ingeënt. Patiënten die de behandeling met het onderzoeksmiddel korter dan 2 weken na een meningokokkenvaccinatie beginnen, moeten tot 2 weken na de vaccinatie worden behandeld met geschikte profylactische antibiotica. Patiënten die niet mogen worden ingeënt, moeten gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 8 maanden na de laatste dosis profylactische antibiotica nemen.

6. Patiënten moeten, waar van toepassing, zijn ingeënt tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en *Streptococcus pneumoniae* volgens het schema van de landelijke en lokale vaccinatierichtlijnen.

7. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (d.w.z. dat zij de menarche hebben bereikt) en mannelijke patiënten met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten zich tijdens de behandeling en gedurende 8 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel houden aan het advies in het protocol voor het voorkomen van een zwangerschap.

8. De wettelijke voogd van de patiënt moet bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en de patiënt moet bereid zijn schriftelijk geïnformeerde instemming te geven (indien van toepassing, zoals vastgesteld door de centrale of lokale institutionele beoordelingsraad [IRB]/institutionele (of onafhankelijke) ethische commissie [IEC]) en het bezoekschema van het onderzoek na te komen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aantal trombocyten $< 30.000/\text{mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{l}$) bij de screening.
2. Absoluut aantal neutrofielen $< 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) bij de screening.
3. Geschiedenis van beenmergtransplantatie.
4. Geschiedenis van een infectie met *N. meningitidis*.
5. Geschiedenis van een onverklaarde, terugkerende infectie.
6. Actieve, systemische, bacteriële, virale of schimmelinfectie binnen 14 dagen vóór toediening van het onderzoeksmiddel op dag 1.
7. Geschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar vóór de screening met uitzondering van afdoende behandelde andere huidkanker dan melanoom of carcinoom in situ van de baarmoederhals.

8. Geschiedenis van ernstige hart-, long-, nier-, endocriene of leverziekte (bijv. actieve hepatitis) die, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, deelname van de patiënt aan een experimenteel klinisch onderzoek uitsluit.
9. Instabiele medische aandoeningen (bijv. myocardiale ischemie, actieve gastro-intestinale bloeding, ernstig congestief hartfalen, verwachte noodzaak tot een ingrijpende operatie binnen 6 maanden vóór de screening, gelijktijdige chronische anemie die geen verband houdt met PNH) waardoor de kans kleiner is dat de patiënt de protocolvereisten kan verdragen.
10. Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia is verboden als dit niet ten minste 2 weken vóór dag 1 stabiel gebruik is.
11. Geschiedenis van overgevoeligheid voor een bestanddeel van het onderzoeksmiddel, inclusief overgevoeligheid voor muriene eiwitten.
12. Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden of momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven.
13. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een positieve zwangerschapstest bij de screening of op dag 1.
14. Deelname aan een ander interventioneel behandelingsonderzoek of gebruik van een experimentele therapie binnen 30 dagen vóór aanvang van het onderzoeksmiddel op dag 1 in dit onderzoek of binnen 5 halfwaardetijden van dat experimentele product, welk van beide langer is.
15. Bekende of vermoeden van een geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik of -verslaving binnen 1 jaar vóór aanvang van de screening.
16. Bekende medische of psychologische aandoening(en) of risicofactor die naar de mening van de onderzoeker of sponsor de volledige deelname van de patiënt aan het onderzoek zou kunnen belemmeren, een aanvullend risico voor de patiënt met zich mee zou brengen of de evaluatie van de patiënt of de uitkomst van het onderzoek in gevaar zou kunnen brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-07-2018
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ultomiris
Generieke naam: ravulizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2017-002820-26-NL
CCMO	NL63627.041.17