

Een open-label, multicentrische hoofdstudie ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van BIVV009 bij patiënten met primaire koude agglutinine ziekte die een recente voorgeschiedenis van bloedtransfusie hebben

Gepubliceerd: 18-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deel A Primaire doelstelling: • De primaire doelstelling van deel A is bepalen of toediening van BIVV009 leidt tot een stijging van ≥ 2 g/dL in de hemoglobinewaarden (Hgb) of de Hgb doet stijgen tot ≥ 12 g/dL en bloedtransfusie onnodig maakt...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50716

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cardinal

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

primaire koude agglutinine ziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bioverativ USA, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor Bioverativ USA Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BIVV009, open-label, primaire koude agglutinine ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het percentage responders zoals gedefinieerd in tabel 2.

Secundaire uitkomstmaten

Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in bilirubine (exclusief patiënten met syndroom van Gilbert) bij het eindpunt voor beoordeling van de behandeling (gemiddelde van waarden in week 23, 25 en 26)

- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in QoL, beoordeeld aan de hand van de verandering in scores op de FACIT-Fatigue-schaal (Functionele beoordeling van therapie bij chronische ziekte - Vermoeidheid [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue]) bij het eindpunt voor beoordeling van de behandeling
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in lactaat-dehydrogenase (LDH) bij het eindpunt voor beoordeling van de behandeling
- Aantal transfusies en aantal eenheden na de eerste 5 weken toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in Hgb bij het eindpunt

voor beoordeling van de behandeling

Verkennde werkzaamheidseindpunten:

- Tijd tot de eerste transfusie na de eerste 5 weken toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in QoL, beoordeeld aan de hand van de verandering in de scores op de EQ-5D-5L-vragenlijst (EuroQol-vragenlijst met vijf dimensies en vijf niveaus) bij het eindpunt voor beoordeling van de behandeling
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in QoL, beoordeeld aan de hand van de verandering in de SF-12®-vragenlijst (Korte vragenlijst met 12 items, 12-item short form survey) bij het beoordelingseindpunt aan het einde van de behandeling
- Incidentie van bepaalde symptomatische anemie bij EOT
- Percentage patiënten met Hgb-waarde ≥ 12 g/dL bij het eindpunt voor beoordeling van de behandeling
- Incidentie van trombo-embolische voorvallen na de eerste 5 weken toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
- Mediane tijd tot normalisering van bilirubine
- Mediane tijd tot normalisering van LDH
- Mediane tijd tot normalisering van haptoglobine
- Mediane tijd om Hgb-waarde van ≥ 12 g/dL te bereiken
- Percentage patiënten met normaliserende haptoglobine bij het eindpunt voor beoordeling van de behandeling
- Percentage patiënten met normaliserende bilirubine bij het eindpunt voor

beoordeling van de behandeling

- Percentage patiënten met normaliserende LDH bij het eindpunt voor beoordeling

van de behandeling

- Algemene indruk van de patiënt over de verandering (Patient*s Global

Impression of Change, PGIC) om te beoordelen hoe de patiënt veranderingen ziet

in de ziektelast van CAgD bij EOT

- Incidentie van invaliderende symptomen van de bloedsomloop bij EOT

Deel B

De volgende parameters van ziekteactiviteit worden beoordeeld:

- Hemoglobine
- Bilirubine (totaal)
- QoL-beoordelingen (FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L, SF-12, PGIC en PGIS)
- LDH
- Nood aan transfusies
- Haptoglobine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De complement pathway (CP) is betrokken bij vele ziekten die worden aangedreven door de aanwezigheid van een pathogeen antilichaam; CAgD is een dergelijk voorbeeld. Complement-remming is bewezen om een veilige en effectieve behandeling te zijn voor een andere vorm van hemolytische anemie, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie. Momenteel zijn er goedgekeurde complementremmers die therapeutisch worden gebruikt voor verschillende indicaties, waaronder Soliris® (eculizumab), een mAb-targeting C5; Berinert® en Cinryze®, beide C1-esterase-remmers die uit menselijk plasma zijn gezuiverd; en Ruconest®, een recombinante vorm van humane C1-esteraseremmers. In tegenstelling tot Soliris en de C1-esterase remmers, remt BIVV009 alleen de CP door zich specifiek op de

C1s te richten, waardoor de alternatieve complementweg en de lectine complement pathway beschikbaar zijn voor immuunbewaking. Bovendien wordt verwacht dat BIVV009 door blokkeren op het niveau van het C1-complex de opwekking van alle anafylatoxines en opsoninen (bijvoorbeeld C3-fragmenten) voorkomt die pathologische laesies veroorzaken bij CP-gemedieerde aandoeningen. CAgD is een auto-immuun hemolytische anemie veroorzaakt door IgM-geïnduceerde CP-activering, die typisch wordt veroorzaakt door blootstelling aan koude omgevingstemperaturen of virale infecties (Arthold et al., 2014; Berentsen 2011; Berentsen 2014; Berentsen et al. 2007; Petz 2008; Swiecicki et al., 2013). CAgD is meestal niet responsief op behandeling met steroïden of splenectomie en kan alleen onder controle worden gehouden door ondersteunende maatregelen (vermijden van koude, bloedtransfusies als nodig) en / of immunosuppressiva, cytotoxische therapieën (bijv. Rituximab met of zonder fludarabine of bendamustine). Een klinische fase 1b-trial van BIVV009 bij patiënten met CAgD toonde aan dat het een snelle remissie van anemie kan teweegbrengen (Jager en Gilbert 2016).

Doel van het onderzoek

Deel A

Primaire doelstelling:

- De primaire doelstelling van deel A is bepalen of toediening van BIVV009 leidt tot een stijging van ≥ 2 g/dL in de hemoglobinewaarden (Hgb) of de Hgb doet stijgen tot ≥ 12 g/dL en bloedtransfusie onnodig maakt tijdens de behandeling bij patiënten met primaire CAgD die een recente voorgeschiedenis van transfusie hebben

Secundaire doelstellingen:

Werkzaamheid:

- Het beoordelen van het effect van BIVV009 op klinische voorvallen en laboratoriumparameters in verband met hemolyse en anemie bij patiënten met primaire CAgD
- Het beoordelen van het effect van BIVV009 op de kwaliteit van leven (quality of life, QoL) bij patiënten met primaire CAgD

Veiligheid:

- Het evalueren van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van BIVV009 bij patiënten met primaire CAgD

Verkenkend:

- Het beoordelen van het effect van BIVV009 op specifieke complicaties van CAgD (acrocyanose, syndroom van Raynaud, hemoglobininurie, en trombo-embolie)
- Het evalueren van het effect van BIVV009 op bepaalde ziektegerelateerde biomarkers bij patiënten met primaire CAgD
- Het evalueren van de farmacokinetiek van BIVV009

Deel B

Primaire doelstelling:

- De primaire doelstelling van deel B is het evalueren van de veiligheid op lange termijn en de verdraagbaarheid van BIVV009 bij patiënten met primaire CAgD.

Secundaire doelstelling:

- De secundaire doelstelling van deel B is het bestuderen van de duurzaamheid van de respons tijdens langdurige behandeling met BIVV009 bij patiënten met primaire CAgD.

Onderzoeksopzet

Dit open-labelonderzoek met één groep is opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van BIVV009 te beoordelen bij patiënten met de complementgemedieerde aandoening primaire CAgD die een recente voorgeschiedenis van transfusie hebben.

In de screening/observatieperiode van 6 weken wordt bij prospectieve patiënten een gedetailleerde medische voorgeschiedenis gedocumenteerd (inclusief de transfusiegeschiedenis van ≥ 6 maanden), krijgen zij lichamelijke evaluaties voor screening, en worden er 3 keer, ongeveer om de 2 weken, bloedstalen genomen voor kenmerking van CAgD-biomarkers, inclusief Hgb-waarden.

Patiënten kunnen een transfusie(s) krijgen tijdens de screening/observatieperiode vóór de eerste infusie met onderzoeksgeneesmiddel als dit medisch aangewezen is volgens de onderzoeker. Het baselinebezoek (en de eerste infusie van het onderzoeksgeneesmiddel) moet echter ten minste 7 dagen na de transfusie gebeuren.

Deel A

In de studie worden 20 patiënten met primaire CAgD geregistreerd die een recente voorgeschiedenis van transfusie hebben, d.w.z. ten minste 1 transfusie in de laatste 6 maanden vóór de registratie. Geschikte patiënten krijgen een intraveneuze (i.v.) infusie met BIVV009 gedurende ongeveer 60 minuten op dag 0, dag 7 en elke 14 dagen daarna tot en met week 25 (d.w.z. dag 21, 35, 49, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161 en 175). Patiënten die een dosis overslaan (d.w.z. buiten het doseringsvenster of > 17 dagen sinds de laatste dosis) dienen naar het centrum terug te gaan voor een ongepland bezoek 1 week vóór de volgende geplande dosis om een bijkomende oplaaddosis te krijgen. Patiënten leggen in deel A op dag 182 (week 26) een bezoek af voor het einde van de behandeling (EOT).

Patiënten die tijdens de behandelingsperiode van 6 maanden voldoen aan de transfusiecriteria in tabel 1 krijgen een transfusie.

Tabel 1: Transfusiecriteria

Een patiënt krijgt in deel A een transfusie als zijn of haar concentratie Hgb voldoet aan één van de volgende criteria:

- Hgb is < 9 g/dL en de patiënt is symptomatisch, of
- Hgb is < 7 g/dL en de patiënt is asymptomatisch

Na afronding van het EOT-bezoek in week 26 wordt er een responderanalyse uitgevoerd. De definitie van responder staat in tabel 2.

Tabel 2: Definitie van responder

Een patiënt wordt als een responder beschouwd in deel A als hij of zij geen bloedtransfusie gekregen heeft vanaf week 5 tot en met week 26 (EOT) en geen behandeling voor CAgD gekregen heeft buiten wat het protocol toestaat.

Bovendien moet de Hgb-waarde van de patiënt overeenstemmen met een van de

volgende criteria:

- Hgb-waarde is ≥ 12 g/dL bij het beoordelingseindpunt van de behandeling (gedefinieerd als de gemiddelde waarde van week 23, 25 en 26), of
- Hgb steeg ≥ 2 g/dL ten opzichte van de baseline (gedefinieerd als de laatste Hgb-waarde vóór het toedienen van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel) bij het beoordelingseindpunt van de behandeling

Opmerking: Alle patiënten die de studie verlaten na week 5 en vóór het bezoek van week 23 worden beschouwd als niet-responders.

In het protocol staat een lijst met uitgesloten concomitante medicatie, evenals toegestane concomitante medicatie met beperkingen. Tijdens deelname aan deze studie mogen patiënten geen andere therapieën krijgen voor de behandeling van CAgD behalve de toegestane concomitante medicatie, het onderzoeksgeneesmiddel en de transfusies. Patiënten die in deel A een andere behandeling moeten krijgen voor hun CAgD, worden uit de studie gehaald en beschouwd als niet-responders.

Deel B

Nadat de dosering in de behandelingsperiode van 6 maanden voltooid is, krijgen patiënten verder BIVV009 toegediend in deel B, de vervolgfase voor veiligheid op lange termijn en duurzaamheid van de respons. Deel B loopt ongeveer een jaar na LPO in deel A.

Patiënten krijgen elke 2 weken BIVV009 toegediend zoals in deel A. Als patiënten afwijken van hun geplande dosering, kan er een herhaling van de oplaaddosis nodig zijn. Er kunnen in deel B optionele thuisbezoeken gebruikt worden zodat de patiënt zich minder hoeft te verplaatsen. Maar er worden ~ om de 3 maanden (minstens) bezoeken aan het centrum afgelegd voor afname van stalen voor farmacodynamiek (pharmacodynamics, PD) en farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK), en extra veiligheids- en werkzaamheidsmetingen. Stalen voor PK, PD en antigeneesmiddel-antilichamen (anti-drug antibodies, ADA) worden 6 weken na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel genomen bij patiënten die vroegtijdig stoppen, evenals bij patiënten die een hematologische doorbraak hebben.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle studiedeelnemers: - EKG - Bloedname voorr veiligheid (chemie en hematologie) - Bloedname voor farmacokinetische parameters - Beenmergbiopsie indien nodig - Het onderzoeksgeneesmiddel wordt via i.v. infusie gedurende ongeveer 60 minuten toegediend volgens de handleiding voor de apotheek. Patiënten met onderliggende cardiopulmonale ziekte kunnen een 2 uur durende infusie krijgen mits goedkeuring van de sponsor.

Inschatting van belasting en risico

2.2.4. Potentiële risico's en voordelen

Zoals eerder vermeld, werd een klinisch bewijs van concept voor BIVV009 bereikt in een fase 1b studie, die de directe stopzetting van hemolyse en snelle correctie van bloedarmoede heeft aangetoond tijdens de korte behandeling van

patiënten met CAgD.

Het menselijke veiligheidsrisico van off-target effecten van mAb-therapeutica wordt algemeen beschouwd als laag, en in dit opzicht is BIVV009 geen uitzondering. Het menselijke veiligheidsrisico van korte termijn remming van het complement systeem lijkt ook laag te zijn, op basis van de ervaring met vijf goedgekeurde producten in deze therapeutische klasse. Langdurige, complementaire remming kan het risico op infectie met ingekapselde bacteriën verhogen, zoals weerspiegeld in het productetiket voor eculizumab (Soliris), een remmer van het eindgedeelte van het complement systeem. Dit risico kan echter worden verminderd met een geschikt programma van profylactische vaccinaties, die in het ontwerp van deze studie is opgenomen.

De risico's die verband houden met langdurige remming van het proximale gedeelte van de CP zijn momenteel onbekend. Theoretisch kan het risico op SLE- of circulerende immuuncomplexen (CIC) -ziekte toenemen door de rol van het C1-complex bij de vrijmaking van immuuncomplexen, zoals waargenomen bij patiënten met aangeboren tekortkomingen van C1-complexe componenten (C1q, C1s en C1r). Farmacologische remming van C1s verschilt echter van aangeboren tekort aan het C1-complex omdat: 1) aangeboren C1-complexe component-deficiëntie gewoonlijk geen enkelvoudige genmutaties zijn, maar meestal geassocieerd zijn met tweede mutaties in andere immuunsysteemgenen; 2) farmacologische remming van C1s enzymatische functie in het C1-complex laat de niet-enzymatische functie van C1q, die belangrijk is voor de opsonisatie en fagocytische verwijdering van apoptotische cellen die beschermt tegen auto-immuniteit, intact; en 3) het fenotype geassocieerd met levenslange, vaak onzekere totale afwezigheid van C1 complexe structuur en functie is waarschijnlijk niet gereproduceerd door farmacologisch antagonisme van C1 enzymatische functie bij volledig ontwikkelde volwassenen. Niettemin zijn standaard klinische biomarkers met betrekking tot SLE (bijv. Antilichamen tegen dubbelstrengs DNA [dsDNA]) in het studieontwerp opgenomen als veiligheidsmaatregelen.

Het totale risico / batenbalans voor deelnemers aan studie BIVV009-03 is gunstig op basis van de beschikbare data tot nu toe.

Contactpersonen

Publiek

Bioverativ USA, Inc.

Second Avenue 225
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Bioverativ USA, Inc.

Second Avenue 225
Waltham MA 02451
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. Volwassen mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar bij screening
2. Lichaamsgewicht van ≥ 39 kg bij screening
3. Bevestigde diagnose van primaire CAgD op basis van de volgende criteria:
 - a. Chronische hemolyse,
 - b. Positieve polyspecifieke directe antiglobulinetest (DAT),
 - c. Monospecifieke DAT sterk positief voor C3d,
 - d. Koude-agglutininetiter ≥ 64 bij 4°C,
 - e. IgG DAT $\leq 1+$, en
 - f. Geen openlijk maligne ziekte
4. Voorgeschiedenis van ten minste één gedocumenteerde bloedtransfusie in de 6 maanden vóór registratie
5. Concentratie hemoglobine $\leq 10,0$ g/dL
6. Concentratie bilirubine boven het normale referentiebereik
7. Concentratie ferritine binnen de normale referentiebereiken tenzij buiten normaal bereik en niet klinisch significant geacht door de onderzoeker (of afgevaardigde)
8. Aanwezigheid van één of meer van de volgende CAgD-gerelateerde tekenen of symptomen binnen 3 maanden vóór de screening:
 - a. Symptomatische anemie gedefinieerd als:

- i. Vermoeidheid
- ii. Zwakte
- iii. Kortademigheid
- iv. Hartkloppingen, snelle hartslag
- v. Licht gevoel in het hoofd, en/of
- vi. Pijn op de borst
- b. Acrocyanose
- c. Syndroom van Raynaud
- d. Hemoglobinurie
- e. Invaliderende symptomen van de bloedsomloop, en/of
- f. Groot negatief vasculair voorval (inclusief trombose)
- 9. Beenmergbiopsie binnen 6 maanden vóór de screening zonder openlijk bewijs van lymfoproliferatieve ziekte of andere hematologische maligniteit. Er is een extra beenmergbiopsie nodig als de opdrachtgever vindt dat het eerdere beenmerg niet geschikt is voor analyse.
- 10. Vaccinaties voor ingekapselde bacteriële pathogenen (*Neisseria meningitis*, *Meningitis B*, *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae*) binnen 5 jaar vóór registratie of zoals gespecificeerd in Bijlage B.
- 11. Adequate i.v. toegang
- 12. Vrouwen moeten postmenopauzaal zijn, chirurgisch gesteriliseerd zijn, of reeds zeer doeltreffende anticonceptiemethodes gebruiken (≥ 3 maanden vóór de screening) en akkoord gaan dezelfde anticonceptie te blijven gebruiken tijdens de hele studie en nog gedurende 6 weken na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- 13. Mannen moeten minstens 90 dagen chirurgisch gesteriliseerd zijn, of als ze seksueel actief zijn, ermee akkoord gaan om met een vruchtbare vrouwelijke partner zeer doeltreffende anticonceptie te gebruiken vanaf dag 0 tot 6 weken na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- 14. In staat zijn om geïnformeerde toestemming te begrijpen en te geven
- 15. In staat zijn de studieverplichtingen na te leven en alle protocolgerelateerde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Koude agglutinine syndroom secundair aan infectie, reumatische ziekte, of actieve hematologische maligniteit
- 2. Klinisch relevante infectie van gelijk welke soort binnen één maand vóór registratie (bijvoorbeeld actieve hepatitis C, pneumonie)
- 3. Klinische diagnose van systemische lupus erythematosus (SLE); of andere auto-immuunstoornissen met antinucleaire antilichamen bij de screening.

4. Positief hepatitispanel (inclusief hepatitis B-oppervlakte-antigeen en/of hepatitis C-virus-antilichaam) vóór of bij de screening
5. Positieve antilichamen voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) bij de screening
6. Behandeling met rituximab als monotherapie binnen 3 maanden of combinatietherapieën met rituximab (bijvoorbeeld met bendamustine, fludarabine, ibrutinib of cytotoxische geneesmiddelen) binnen 6 maanden vóór registratie
7. Gelijktijdige behandeling met andere corticosteroïden dan een stabiele dagelijkse dosis equivalent aan ≤ 10 mg/dag prednison gedurende de 3 voorgaande maanden
8. Erytropoëtinetekort. Gelijktijdige behandeling met erytropoëtine is toegestaan als de patiënt in de laatste 3 maanden een stabiele dosis gekregen heeft.
9. Gelijktijdig gebruik van ijzersupplementen tenzij de patiënt sinds minstens 4 weken een stabiele dosis neemt.
10. Klinisch significante medische voorgeschiedenis of nog aanwezige chronische ziekte die de veiligheid van de patiënt in het gedrang kan brengen of die de kwaliteit van de gegevens die uit zijn/haar deelname aan deze studie afgeleid worden, kan aantasten (bepaald door de onderzoeker [of afgevaardigde]) bij de screening
11. Gelijktijdige behandeling met andere experimentele geneesmiddelen of deelname aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden, naargelang wat langer is, vóór het starten van de behandeling
12. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven, of vruchtbaar zijn, worden mogelijk onbetrouwbaar geacht inzake anticonceptiepraktijk

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: 11-09-2018
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BIVV009
Generieke naam: BIVV009

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-09-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2017-003538-10-NL
CCMO	NL63736.018.17