

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, onderzoek met parallelle armen naar de werkzaamheid en veiligheid van subcutane toediening van CSL312 (garadacimab) bij de profylactische behandeling van hereditair angio-oedeem

Gepubliceerd: 21-10-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van SC toediening van CSL312 als profylaxe ter preventie van HAE-aanvallen bij proefpersonen met HAE. De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn: 1....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50841

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CSL312 (garadacimab) bij de preventie van erfelijke angio-oedeemaanvallen

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

HAE, Hereditair angio-oedeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring LLC

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSL312 (garadacimab), Dubbelblind, Fase III, Hereditair angio-oedeem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het qua tijd genormaliseerde aantal HAE-aanvallen tijdens behandeling vanaf dag 1 t/m dag 182.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van het onderzoek zijn:

- * De afname van het aantal aanvallen tijdens de behandelingsperiode in vergelijking met de inlooperperiode.
- * Het qua tijd genormaliseerde aantal HAE-aanvallen dat 'on-demand' behandeling (behandeling naar behoefte) vereist.
- * Het qua tijd genormaliseerde aantal matige en/of ernstige HAE-aanvallen.
- * Het qua-tijd genormaliseerde aantal HAE-aanvallen op verschillende tijdstippen tijdens de behandelingsperiode.
- * Subject Global Assessment of Response to Treatment (SGART).
- * Ongewenste voorvallen (AE's).
- * Ongewenste voorvallen van speciaal belang (AESI's).
- * Ernstige ongewenste voorvallen (SAE's).

* Door CSL312 geïnduceerde antistoffen tegen CSL312.

* Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumbepalingen (d.w.z.

laboratoriumafwijkingen gemeld als AE's).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de toegenome aandacht voor HAE-patiënten door de medische gemeenschap en belanghebbenden, is de last van deze ziekte zeer hoog en wordt de kwaliteit van leven nog steeds negatief beïnvloed. Erfelijk angio-oedeem heeft een negatieve invloed op het dagelijkse leven, de psychosociale gezondheid en de productiviteit van een patiënt, zowel tijdens aanvallen als tijdens perioden van remissie.

De beschikbaarheid van profylactische therapieën die de frequentie en/of ernst van aanvallen verminderen, is verbeterd. Maar er zijn beperkingen aan de behandelingsmogelijkheden, zoals een ongunstig bijwerkingenprofiel (d.w.z. verzwakte androgenen), een gebrek aan effect (d.w.z. anti-fibrinolytica), of de toedieningsfrequentie (intraveneus [IV] of subcutaan [SC] C1-INH). Bovendien zijn er momenteel geen therapieën ontwikkeld speciaal voor behandeling of preventie van HAE-aanvallen als gevolg van nC1-INH HAE. Er blijft een medische behoefte bestaan **aan effectieve en veilige therapieën die de ziektelast voorkomen en verminderen, de kwaliteit van leven verbeteren en een handig doseringsschema bieden voor patiënten met HAE.

CSL312 heeft mogelijk het potentieel om de huidige on vervulde behoeften aan te pakken als een mAb met een nieuw werkingsmechanisme dat gericht is op FXIIa, dat verhoogd is in het serum tijdens acute HAE-aanvallen in vergelijking met normale niveaus die worden waargenomen tijdens tijden van remissie [Cugno et al. 1996]. CSL312 richt zich op FXIIa om de kallikreïne-kinine-route te remmen, waardoor overmatige productie van BK, de mediator van zwelling bij HAE-aanvallen, wordt geremd. Bovendien kan de SC-wijze van toediening van CSL312 een verbeterd patiëntgemak bieden in vergelijking met andere producten die zijn geregistreerd voor het voorkomen van HAE-aanvallen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van SC toediening van CSL312 als profylaxe ter preventie van HAE-aanvallen bij proefpersonen met HAE.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

1. Karakteriseren van de klinische werkzaamheid van SC CSL312 bij de profylactisch behandeling van HAE.
2. Evalueren van de veiligheid van SC CSL312 bij de profylactische behandeling van HAE.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle armen naar de werkzaamheid en veiligheid van CSL312 (ook bekend als garadacimab) wanneer dit subcutaan (SC) wordt toegediend voor profylaxe ter preventie van HAE-aanvallen bij adolescente (12 t/m 17 jaar) en volwassen proefpersonen met C1-esterase-remmer (C1-INH) HAE. Dit onderzoek zal wereldwijd worden uitgevoerd.

Na geïnformeerde toestemming zullen proefpersonen een screeningperiode van maximaal 1 maand doorlopen om geschiktheid voor inschrijving in het onderzoek te bepalen. Gescreende proefpersonen die aan elk van de inclusie- en aan geen van de exclusiecriteria voldoen, zullen deelnemen aan een inlooperperiode om de vereiste HAE-aanvalsfrequentie bij baseline van * 1 aanval per maand te bevestigen. Proefpersonen moeten ten minste 1 maand van de inlooperperiode voltooien. Daarnaast moeten proefpersonen tijdens de inlooperperiode ten minste 2 HAE-aanvallen hebben gehad om voor deelname aan de behandelingsperiode in aanmerking te komen. Proefpersonen die tijdens de vereiste eerste maand van de inlooperperiode ten minste 2 aanvallen doormaken, mogen aan de behandelingsperiode deelnemen als zij ook voldoen aan alle andere criteria die zijn vermeld in paragraaf 4.1.3. van het protocol.

Proefpersonen die niet binnen 30 dagen aan de screeningcriteria voor deelname aan de inlooperperiode voldoen, kunnen opnieuw worden gescreend als de opdrachtgever dit bevestigt. Proefpersonen die niet aan de minimale HAE-aanvalsfrequentie tijdens de inlooperperiode en/of alle andere criteria voor deelname aan de behandelingsperiode voldoen, zullen worden geacht niet door de inloop te zijn gekomen en zullen niet opnieuw mogen worden gescreend. Geschikte proefpersonen zullen in een verhouding van 3:2 worden gerandomiseerd naar de actieve arm (SC CSL312) of de placeboarm. Bij randomisatie zal rekening worden gehouden met leeftijd (* 17 jaar, > 17 jaar) en, voor volwassenen, met de tijdens de inlooperperiode waargenomen aanvalsfrequentie bij baseline (1 tot <3 aanvallen/maand en * 3 aanvallen/maand).

Na de behandelingsperiode zullen proefpersonen deelnemen aan een 2 maanden durende opvolgingsperiode (d.w.z. 3 maanden na laatste toediening van het onderzoeksmiddel) of kunnen zij doorgaan naar een open-label fase 3b-onderzoek (CSL312_3002).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden willekeurig toegewezen, om een >>van de volgende behandelingen

te krijgen: Groep 1 CSL312 Groep 2 placebo Proefpersonen die naar de actieve arm zijn gerandomiseerd, zullen SC CSL312 krijgen. Proefpersonen die naar de placeboarm zijn gerandomiseerd, zullen een qua volume overeenkomende placebo SC krijgen toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de proefpersonen aan dit onderzoek duurt ongeveer 7-11 maanden. In totaal zal de proefpersoon ongeveer 7-9 keer het ziekenhuis bezoeken. Elk bezoek duurt tussen de 30 minuten en 2 uur.

Deze studie is opgedeeld in 4 periodes; een screeningsbezoek, een inlooperperiode, een behandelperiode en een vervolgperiode. De inlooperperiode duurt tussen de 1 en 2 maanden. De proefpersoon hoeft tijdens de inlooperperiode niet naar het ziekenhuis te komen, maar in plaats daarvan worden inloopbezoeken telefonisch gedaan (ongeveer 15 minuten per 15 dagen). De behandeling met CSL312 start na de inlooperperiode.

zie pagina 11-15 van het protocol (overzicht tests en procedures) voor meer informatie.

De volgende tests en procedures zullen plaatsvinden tijdens de ziekenhuisbezoeken

- er worden vragen gesteld over de medische geschiedenis, demografische gegevens en vragen over geschiktheid
- Meting van vitale functies / lichamelijk onderzoek (bijv. Bloeddruk, hartslag, temperatuur en ademhalingsfrequentie), lengte, gewicht
- Er worden bloed- en urinemonsters genomen
- Zwangerschapstest voor vrouwen die zwanger kunnen worden
- ECG

Daarnaast wordt de patiënten ook gevraagd om een eDiary bij te houden en vragenlijsten in te vullen.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de Investigator's Brochure en in paragraaf 6 van het geïnformeerde toestemmingsformulier.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406

US

Wetenschappelijk

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Man of vrouw * 12 jaar; gediagnosticeerd met klinisch bevestigd C1-INH erfelijk angio-oedeem; * 3 aanvallen ervaren gedurende de 3 maanden voorafgaand aan screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gelijktijdige diagnose van een andere vorm van angio-oedeem, zoals idiopathisch of verworven angio-oedeem, recidiverend angio-oedeem geassocieerd met urticarieel of erfelijk angio-oedeem type 3

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-04-2021
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Factor XIIa antagonist monoclonal antibody
Generieke naam:	garadacimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
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	EUCTR2020-000570-25-NL
CCMO	NL75244.018.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	03-02-2022
Datum resultaten gemeld:	01-11-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
06-10-2022