

# Een gerandomiseerde, open-label, multicenter, parallelle groepstudie ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van orale BCX9930-monotherapie voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobininurie bij personen met onvoldoende respons op C5-remmertherapie

Gepubliceerd: 05-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Deel 1 - Om de werkzaamheid te bepalen van orale BCX9930 monotherapie toegediend gedurende 24 weken, vergeleken met voortgezette therapie met complement component 5 (C5) -remmers, bij personen met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51609

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

REDEEM-1

### Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

## **Synoniemen aandoening**

paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie, PNH

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** BioCryst Pharmaceuticals Inc

**Overige ondersteuning:** BioCryst Pharmaceuticals Inc

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** PNH

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Deel 1 -

Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (CFB) in hemoglobine (Hb)

[gemiddelde van waarden in week 12, 16, 20 en 24]

Deel 2 -

Aantal en aandeel proefpersonen met een TEAE

Aantal en percentage proefpersonen dat de behandeling stopzet vanwege een TEAE

Aantal en aandeel van proefpersonen die een TESAE ervaren

Aantal en percentage proefpersonen dat een TEAE van CTCAE graad 3 of graad 4  
ervaart

Aantal en percentage proefpersonen dat een tijdens de behandeling optredende  
CTCAE graad 3 of graad 4 laboratoriumafwijking ervaart

### **Secundaire uitkomstmaten**

## Deel 1 -

### Secundaire hoofdeindpunten

Verhouding proefpersonen dat transfusievrij is [van week 4 tot week 24]

Aantal getransfundeerde eenheden verpakte rode bloedcellen (pRBC's) [van week 4 tot week 24]

CFB in FACIT-vermoeidheidsschaalscore [gemiddelde van waarden in week 12, 16, 20 en 24]

## Deel 2 -

### Secundaire hoofdeindpunten

CFB in Hb [gemiddelde van waarden vanaf week 28 tot 52 voor proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en van week 36 tot 52 voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

Percentage proefpersonen met Hb  $\geq$  12 g/dl [op week 52]

Verhouding van proefpersonen met Hb stabilisatie, (voorkomen van een verlaging van  $>$  2g/dl zonder transfusies) [vanaf week 24 tot 52 voor de proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en van week 26 tot week 52 voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

Verhouding proefpersonen dat transfusievrij is [van week 24 tot 52 voor proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en van week 28 tot 52 voor proefpersonen die zijn gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

Aantal getransfundeerde eenheden pRBC's [van week 24 tot 52 voor proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en van week 28 tot 52 voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

Procentuele vermindering in de hoeveelheid aan getransfuseerde pRBC eenheden  
[van week 24 tot 52 voor proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en  
van week 26 tot 52 voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met  
C5-remmer tov Prestudie transfusie hoeveelheden]

Percentage CFB in LDH [gemiddelde van waarden vanaf week 28 tot 52 voor  
proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en vanaf week 36 tot 52  
voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

CFB in ARC [gemiddelde van waarden vanaf week 28 tot 52 voor proefpersonen  
gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en vanaf week 36 tot 52 voor  
proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

Percentage proefpersonen met ARC in het normale bereik [op week 52]

CFB in haptoglobine [gemiddelde van waarden vanaf week 28 tot 52 voor  
proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en vanaf week 36 tot 52  
voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

Verhouding proefpersonen met haptoglobine  $\geq$  LLN [op week 52]

CFB in C3-geopsoniseerde RBC's [gemiddelde van waarden vanaf week 28 tot 52  
voor proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en vanaf week 36 tot  
52 voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

CFB in totale PNH RBC kloon grootte [gemiddelde van waarden in week 28 tot 52  
voor proefpersonen gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en van week 36 tot 52  
voor proefpersonen gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

CFB in verhouding van de totale grootte van de PNH RBC-kloon tov PNH WBC kloon  
grootte [gemiddelde van waarden vanaf week 28 tot 52 voor proefpersonen  
gerandomiseerd naar BCX9930 in deel 1 en van week 36 tot 52 voor proefpersonen

gerandomiseerd om door te gaan met C5-remmer]

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

PNH is een zeldzame ziekte waarbij patiënten lijden aan hemolyse, zowel intravasculair IVH (bloedvaten) als extravasculair EVH (buiten bloedvaten, andere organen). Dit resulteert in trombose, chronische bloedarmoede en beenmergfalen.

PNH-patiënten die de standaardbehandeling krijgen, een C5-remmer, kunnen nog steeds een ongecontroleerde ziekte ervaren, met lage hemoglobinewaarden en vaak een voortdurende behoefte aan transfusies. De klinische proef BCX9930-202 zal onderzoeken of, bij PNH-patiënten, BCX9930 orale therapie beter is dan C5-remmer behandeling (gegeven via iv infusies), gedurende een periode van 24 weken, gevolgd door een behandelingsperiode van 28 weken met alle patiënten op BCX9930 om de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn te beoordelen.

Deze studie zal een nieuwe orale behandeling BCX9930 beoordelen met een ander werkingsmechanisme dan de huidige standaardbehandeling (C5-remmers).

### Doel van het onderzoek

Deel 1 - Om de werkzaamheid te bepalen van orale BCX9930 monotherapie toegediend gedurende 24 weken, vergeleken met voortgezette therapie met complement component 5 (C5) -remmers, bij personen met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die onvoldoende reageren op therapie met C5-remmers

Deel 2 - Om de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn te evalueren van orale BCX9930 monotherapie toegediend gedurende een behandelingsperiode van 28 tot 52 weken bij proefpersonen met PNH met een inadequate respons op C5-remmertherapie

### Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, actief gecontroleerde, open-label, multicenter, parallelle groep, tweedelige studie

### Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel 1 wordt de behandeling met C5-remmers of BCX9930-monotherapie gedurende 24 weken voortgezet. In deel 2 krijgen alle proefpersonen gedurende 28 weken BCX9930-monotherapie. Deel 1 - C5 - n=27 Deel 1 - BCX9930 - n=54 Deel 2 - BCX9930 - n=81 BCX9930 zal oraal worden toegediend in een dosis van 200 mg BID, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur gedurende 14 dagen verhoogd tot 400 mg BID, met behulp van tabletten.

## **Inschatting van belasting en risico**

Een screeningsperiode van maximaal 4 weken.

Een behandelperiode van 24 weken (Deel1) en een extensieperiode van 28 weken (Deel 2).

Op basis van 25 bezoeken zal de last als volgt zijn:

Lichamelijk onderzoek, ECGs, Vitale functies, bloedonderzoek, zwangerschapstesten, vragenlijsten. Vaccinatie indien van toepassing: vóór de studie en afhankelijk van eerdere vaccinaties

Bijwerkingen van onderzoeksmedicatie en ongemakken onderzoeksprocedures

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

BioCryst Pharmaceuticals Inc

Emperor Blvd, Suite 200 4505  
Durham NC27703  
US

### **Wetenschappelijk**

BioCryst Pharmaceuticals Inc

Emperor Blvd, Suite 200 4505  
Durham NC27703  
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. Man of vrouw, ouder dan 18 jaar.
  2. Lichaamsgewicht > 40 kg
  3. Gedocumenteerde diagnose van PNH bevestigd door flowcytometrie met een PNH-granulocyt- of monocyt-kloongrootte van  $\geq 10\%$  tijdens screening.
  4. Behandeld met een stabiel regime van eculizumab gedurende  $\geq 3$  maanden voorafgaand aan het screeningbezoek of ravulizumab gedurende  $\geq 6$  maanden voorafgaand aan het screeningbezoek.
  5. Registreerde de volgende resultaten tijdens screening:
    - a. Hb van  $\leq 105$  g / l ( $\leq 10,5$  g / dl).
    - b. ARC van  $\geq 100 \times 10^9$  cellen / l ( $\geq 100.000$  cellen /  $\mu$ l ;  $\geq 100$  g/l).
    - c. Absoluut aantal neutrofielen van  $\geq 0,75 \times 10^9$  cellen / l ( $\geq 750$  cellen /  $\mu$ l;  $\geq 0,75 \times$  g/l).
    - d. Trombocytenaantal van  $\geq 30 \times 10^9$  / l ( $\geq 30.000$  /  $\mu$ l ;  $\geq 30$  g / l).
    - e. Voldoende ijzerreserve gebaseerd op ferritine  $\geq$  LLN of totaal ijzerbindend vermogen  $\leq$  bovengrens van het normale referentiebereik (ULN).
    - f. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van  $\geq 60$  ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> met behulp van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) -vergelijking (Levey and Stevens 2010).
  6. Anticonceptievoorschriften:

Vrouwelijke deelnemers moeten aan ten minste een van de volgende vereisten voldoen:

    - a. Ze is een vrouw die geen kinderen kan krijgen.
    - b. Ze is een vrouw in de vruchtbare leeftijd die ermee instemt een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
    - c. Als alternatief is volledige onthouding aanvaardbaar voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd wanneer dit in overeenstemming is met de favoriete en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon.

Mannelijke deelnemers moeten aan ten minste één van de volgende vereisten voldoen:

    - a. Mannen met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd moeten condooms gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, tenzij hun partner een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt die onafhankelijk is van het onderzoek.
    - b. Als alternatief is volledige onthouding aanvaardbaar wanneer dit in overeenstemming is met de favoriete en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon.
- Aanvullende details zijn te vinden in Sectie 11.2.1

7. Documentatie van huidige vaccinaties tegen *Neisseria meningitidis* type A, C, W en Y, *Streptococcus pneumoniae* of bereidheid om minimaal 14 dagen voor dag 1 te beginnen met vaccinatieseries.

(Nota: Vaccinaties tegen *N. Meningitidis* type B en tegen H. Influenza type B (Hib) zijn sterk aanbevolen waar toegelaten en beschikbaar)

8. Naar de mening van de onderzoeker wordt van de proefpersoon verwacht dat hij in voldoende mate voldoet aan alle vereiste onderzoeksprocedures en beperkingen voor het onderzoek, inclusief naleving van het BID doseringsschema voor BCX9930.

9. Bereid en in staat om schriftelijke, geïnformeerde toestemming te geven.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Bekende geschiedenis van of bestaande diagnose van erfelijke complementdeficiëntie.

2. Geschiedenis van hematopoëtische celtransplantatie of solide orgaantransplantatie of verwachte kandidaat voor transplantatie tijdens het onderzoek.

3. Myocardinfarct of cerebrovasculair accident binnen 30 dagen voorafgaand aan screening, of huidige en ongecontroleerde klinisch significante cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, waaronder onstabiele angina, ernstig congestief hartfalen, onverklaarde syncope, aritmie en kritische aortastenose.

4. Voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek, met uitzondering van adequaat behandelde niet-melanome huid of oppervlakkige blaaskanker, curatief behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals of andere curatief behandelde solide tumor die volgens de onderzoeker en de medische toezichthouder een laag risico op herhaling hebben.

5. Actieve bacteriële, virale of schimmelinfectie of een andere ernstige infectie binnen 14 dagen voorafgaand aan screening.

(Opmerking: vermoedelijke of bevestigde ziekte van Corona (COVID-19); aanhoudende en herhalende positieve test(en) voor ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 [SARS-CoV-2] - nucleïnezuur of antigen, en verergering van kortademigheid die niet te wijten is aan PNH, vasculitische uitslag en aanhoudende koorts of andere symptomen die consistent zijn met het multisysteem-ontstekingsyndroom bij volwassenen [MIS-A] zijn exclusief.)

6. Huidige deelname aan een ander experimenteel geneesmiddelenonderzoek of deelname aan een experimenteel geneesmiddelenonderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek, of 5,5 halfwaardetijden van het experimenteel geneesmiddel, afhankelijk van welke van de twee het langst is.

7. Behandeling met anti-thymocytglobuline binnen 180 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek.

8. Start van de behandeling met een erythropoëse-stimulerend middel (bijv. Erythropoëtine), trombopoëtinereceptoragonisten (bijv. Eltrombopag) of danazol binnen 28 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek.

(Opmerking: behandeling met deze medicijnen die > 28 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek wordt gestart is niet exclusief, als de dosis stabiel is en er een redelijke verwachting is dat de behandeling zal worden voortgezet.)

9. IJzersuppletie met een onstabiele dosis ontvangen in de 28 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek.

10. Klinisch significant abnormaal elektrocardiogram (ECG) tijdens het screeningbezoek.

(Opmerking: dit omvat, maar is niet beperkt tot, een QT-interval gecorrigeerd met de methode van Fridericia [QTcF] van > 450 msec bij mannen of > 470 msec bij vrouwen, of ventriculaire en/of atriale premature contracties die vaker voorkomen dan incidenteel, en/of als coupletten of hoger in groepering.)

11. Proefpersonen met een van de volgende resultaten bij het screeningbezoek:

a. Alanineaminotransferase (ALT), ook serum glutamaat pyruvaat transaminase (SGPT) > 3 x ULN

b. Aspartaataminotransferase (AST), ook serum glutamaat oxaloacetaat transaminase (SGOT) > 3 x ULN.

(Opmerking: proefpersonen kunnen worden ingeschreven met AST > 3 x ULN als dit wordt verklaard door hemolyse.)

c. Totaal serumbilirubine > 2 x ULN

(Opmerking: proefpersonen kunnen worden ingeschreven met een totaal serumbilirubine > 2 x ULN als dit wordt verklaard door hemolyse of het syndroom van Gilbert. In het geval van hemolyse moet het totale serumbilirubine < 5 x ULN zijn en in het geval van het Gilbert-syndroom moet het totale serumbilirubine 11 x ULN zijn.)

12. Huidig gebruik van verboden gelijktijdige medicatie binnen 7 dagen voorafgaand aan dag 1 zoals beschreven in paragraaf 9.8.1

13. Positieve serologie voor humaan immunodeficiëntievirus, of actieve infectie met hepatitis B-virus of hepatitis C-virus, tenzij antivirale therapie wordt gebruikt en de virale lading ondetecteerbaar is.

14. Scherm voor positief drugsmisbruik, tenzij op recept verkrijgbaar.

15. Zwanger, van plan bent zwanger te worden of borstvoeding geeft.

16. Bekende overgevoeligheid voor BCX9930 of voor één van de hulpstoffen in de formulering.

17. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor een geneesmiddel, die in verband werd gebracht met zwelling, ernstige huiduitslag waarvoor behandeling/ziekenhuisopname vereist was, of anafylaxie.

18. Elke andere klinisch significante medische of psychiatrische aandoening waardoor, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, deelname van de proefpersoon aan het onderzoek zou verstoren of het risico van deelname voor die proefpersoon zou vergroten.

## Onderzoeksoptzet

## Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BCX9930
Generieke naam:	BCX9930
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Soliris
Generieke naam:	eculizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ultomiris
Generieke naam:	Ravulizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2022
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2020-004438-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05116774
CCMO	NL79892.091.21