

Een gerandomiseerd, deels geblindeerd (deel A) en dubbelblind (deel B), placebogecontroleerd, 24-weken durend klinisch onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van de behandeling met nomacopan bij volwassen patiënten met bulleus pemphigoid die een aanvullende behandeling met orale corticosteroiden krijgen (ARREST-BP)

Gepubliceerd: 24-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstelling:- bevestigen van de dosis nomacopan en de steekproefgrootte voor deel B en evalueren van de rangorde van secundaire eindpunten
Andere doelstellingen:- nomacopan met aanvullend OCS vergelijken met placebo met aanvullend OCS in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51799

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het ARREST-BP onderzoek voor patiënten met blaarziekte

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

blaarziekte, bulleus pemphigoïd

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Akari Therapeutics Plc

Overige ondersteuning: Funded by the Sponsor Akari Therapeutics Plc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aanvullende behandeling met orale corticosteroïden, bulleus pemphigoïd, deels geblindeerd, placebogecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Percentage patiënten in complete ziekte-remissie op (CRon) minimale

OCS-therapie (0,1 mg/kg/dag) gedurende 8 weken of meer in week 24 [Tijdsframe: weken 16 - 24].

Secundaire uitkomstmaten

Andere eindpunten (Verkenkend voor deel A, Secundair voor deel B)

1. Cumulatieve OCS-dosis tijdens de behandeling [Tijdsbestek: randomisatie tot 24 weken].

2. Percentage patiënten dat gedurende 24 weken behandeling rescue therapie nodig heeft [Tijdsframe: randomisatie tot 24 weken].

3. Proportie patiënten in partiële ziekteremissie op (PRon) minimale

OCS-therapie (0,1 mg/kg/dag) gedurende 8 weken of meer in week 24 [Tijdsframe:

weken 16 - 24].

4. Tijdsbestek (weken) tot begin van complete remissie op (CRon) minimale OCS en gedeeltelijke remissie op (PRon) minimale OCS [Tijdsbestek: van week 6 tot einde van de studie].

5. Duur (weken) van complete remissie met (CRon) Minimal OCS en gedeeltelijke remissie met (PRon) Minimal OCS [Tijdsbestek: van week 6 tot einde van de studie].

6. Percentage patiënten met Investigator Global Assessment (IGA)-score van 0 of 1 (helder of bijna helder) bij 6 weken, 12 weken en einde van de behandeling [Tijdsbestek: weken 6 - 24].

7. Frequentie, type en relatie van AEs met de behandeling [Tijdsbestek: randomisatie tot einde van de studie].

8. Incidentie van steroïd-gerelateerde AEs [Tijdsframe: randomisatie tot einde van de studie].

9. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de Dermatology Life Quality Index (DLQI) [Tijdsframe: randomisatie tot week 24].

10. Incidentie van behandelings-emergente antilichaamresponsen tegen geneesmiddelen (ADA) en titer en neutraliserend potentieel in vitro beoordeeld op baseline en elke 4 weken [Tijdsbestek: randomisatie tot einde van de studie].

Verkennde eindpunten (Verkennd voor deel A en deel B)

11. Tijd (weken) tot eerste optreden van controle van ziekteactiviteit [Tijdsframe: randomisatie tot 24 weken].

12. Tijd (weken) tot eerste optreden van 100% epithelialisatie [Tijdsframe:

randomisatie tot 24 weken].

13. Cumulatieve duur (weken) van complete remissie bij (CRon) minimale OCS en gedeeltelijke remissie bij (PRon) minimale OCS [Tijdsframe: van week 6 tot einde van de studie].

14. Percentage patiënten met BPDAl-activiteitsscorevermindering van >50%, >90% en volledige stopzetting van laesies vanaf baseline bij 1, 3, 6, 12 en 24 weken [Tijdsframe: randomisatie tot 24 weken].

15. Percentage patiënten met pruritus VAS-scorevermindering van >50%, >90% en volledige stopzetting van jeuk ten opzichte van de uitgangswaarde op week 8, 16, 24 en 28 [Tijdsframe: randomisatie tot einde van de studie].

16. Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (gemiddelde tijdens de screeningsperiode) in het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse PP-NRS [Tijdsframe: screening tot week 24].

17. Percentage patiënten dat een vermindering van ten minste 4 punten ten opzichte van de uitgangswaarde (gemiddelde tijdens de screeningsperiode) bereikt in het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse PP-NRS [Tijdsframe: screening tot week 24].

18. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale BPDAl-activiteitsscore in de loop van de tijd [Tijdsframe: randomisatie tot einde van de studie].

19. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale BPDAl pruritus VAS-score in de loop van de tijd [Tijdsframe: randomisatie tot einde van de studie].

20. Percentage patiënten dat *0,5mg/kg/dag OCS nodig heeft nadat controle van

de ziekteactiviteit is vastgesteld. [Tijdsbestek: randomisatie tot einde van de studie].

21. Tijd tot herval/opflakking terwijl de patiënt minimale OCS gebruikt bij de eerste keer dat de patiënt minimale OCS gebruikt [Tijdsframe: van week 6 tot einde van de studie].

22. Percentage patiënten op Minimal OCS op week 8, 16, 24 en 28 [Tijds kader: van week 6 tot einde van de studie].

23. Percentage patiënten dat een verhoging van de OCS-therapie voor BP nodig heeft nadat de behandeling met studiegeneesmiddelen is gestopt [Tijds kader: weken 24 - einde studie].

24. Verandering in anti-BP180 en anti-BP230 autoantilichaam (IgG) titers [Tijdsbestek: van randomisatie tot einde van de studie].

25. Concentraties van ontstekingsmarkers die geassocieerd kunnen worden met actieve BP, waaronder IL1-alfa, IL1-bèta, IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL13, IL17, TNF en eotaxine-1 (CCL11) op de baseline visit en na 4, 12 en 24 weken [Tijdsframe: randomisatie tot 24 weken].

26. Histopathologie van het celinfiltraat in huidweefselbiopsie bij baseline en 2 weken [Tijdframe: randomisatie tot 2 weken].

27. Trogconcentraties van nomacopan, en remming van complementactiviteit in serum, en totale LTB4-concentratie in plasma [Tijds kader: randomisatie tot einde van studie].

28. LTB4-concentratie uit huidweefselbiopsie [Tijds kader: randomisatie tot 2 weken].

Het primaire eindpunt (CRon) zal hetzelfde blijven in deel A en deel B. Het aantal secundaire eindpunten in deel B zal worden verminderd en zij zullen worden gerangschikt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bullous pemphigoid (BP) is het meest voorkomende subtype van auto-immuun blaarziekte (AIBD). De pathogenese van BP is niet volledig begrepen, maar het is waarschijnlijk dat er een interactie is tussen predisponerende genetische factoren en omgevingsfactoren die de ziekte uitlokken.

De behandeling van BP heeft 3 hoofddoelen: stoppen van blaarvorming en pruritus, bevorderen van genezing van blaren en erosies, en verbeteren van de kwaliteit van leven. De eerstelijns therapie bestaat uit krachtige topische of systemische glucocorticosteroiden.

Vanwege de vele bijwerkingen en symptomen die gepaard gaan met de huidige therapeutische opties en het verhoogde risico op morbiditeit en mortaliteit, blijft de behoefte aan een veilige en effectieve behandeling van BP bestaan. Nieuwere therapeutische middelen die zich richten op moleculen die betrokken zijn bij de ontstekingscascade die gepaard gaat met BP zijn toekomstige alternatieven voor klassieke immunosuppressiva. Er is momenteel geen goedgekeurde gerichte therapie voor de behandeling van BP.

Nomacopan, een recombinant klein eiwittherapeutisch middel, wordt ontwikkeld als behandeling voor BP met de bedoeling dat het minder bijwerkingen zal hebben dan de traditionele corticosteroidtherapieën.

In deel A zal een hogere dosis nomacopan van 45 mg eenmaal daags worden vergeleken met een lagere dosis nomacopan van 15 mg eenmaal daags. In deel B van het onderzoek, zullen alle patiënten ofwel een eenmaal daagse dosis van 45 mg ofwel een eenmaal daagse dosis van 15 mg ontvangen. De dosis die voor alle patiënten zal worden gebruikt, zal worden gekozen op basis van de resultaten van deel A.

In deel A zal een behandelingsperiode van 24 weken worden gebruikt. Nomacopan zal worden toegediend met aanvullende behandeling (OCS) met orale corticosteroiden dat wordt afgebouwd naar gelang van de respons op de ziekte.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- bevestigen van de dosis nomacopan en de steekproefgrootte voor deel B en evalueren van de rangorde van secundaire eindpunten

Andere doelstellingen:

- nomacopan met aanvullend OCS vergelijken met placebo met aanvullend OCS in het bereiken van complete remissie van de ziekte op minimale OCS (CRon)
- testen of cumulatieve OCS lager is in de nomacopan-arm dan in de placebo-arm
- het gebruik van steroïden te beoordelen door te testen of minder met nomacopan dan met placebo behandelde patiënten een rescue-therapie nodig hebben tijdens de behandeling.
- de ziektecontrole evalueren door na te gaan of de nomacopan-arm superieur is aan de placebo-arm wat betreft het bereiken van een gedeeltelijke remissie van de ziekte bij minimale OCS (PRon).
- te evalueren hoe lang het duurt om een initiële CDA en volledige ziektecontrole te bereiken, beoordeeld aan de hand van de tijd tot het bereiken van CRon of PRon.
- de duur van CRon of PRon te evalueren.
- evalueren van het effect van de behandeling op de intensiteit van de ziekte, gemeten met de bullous pemphigoid disease area index (BPDAI)
- evaluatie van het effect van de behandeling op jeuk, gerapporteerd door de wekelijkse gemiddelde dagelijkse piek pruritis Numerical Rating Scale (PP-NRS) en afzonderlijk door de BPDAI pruritus score.
- het effect van de behandeling op de intensiteit van de ziekte evalueren, gemeten door de Investigator Global Assessment (IGA).
- de veiligheid en verdraagbaarheid van nomacopan met aanvullend OCS te beoordelen in vergelijking met placebo en aanvullend OCS.
- evalueren van gezondheidsgerelateerde maatstaven voor kwaliteit van leven (QoL).
- de PK van nomacopan en de terminale complementactiviteit in serum en het totaal aan LTB4 in plasma te karakteriseren.
- de tijd registreren die nodig is totdat de patiënt minimale OCS krijgt.
- de tijd tot herval/opflakking evalueren vanaf de datum dat de patiënt voor het eerst minimale OCS krijgt.
- cumulatief steroïdengebruik evalueren na het stoppen van de behandeling tot week 28.
- evalueer BP180 en BP230 auto-antilichaam titers.
- inflammatoire markers geassocieerd met actieve BP ziekte meten door het onderzoeken van cytokine profielen in serum.
- beoordeling van ontsteking door huidweefselbiopsie om leukotriene B4 (LTB4) en celinfiltraat te meten.
- de immunogeniciteit van nomacopan te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Opzet van de studie:

Dit is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie in twee

delen - deel A en deel B. Deel A is geblindeerd voor placebo/actief maar niet voor lage/hoge dosis; deel B is dubbel geblindeerd.

De doelstellingen van de studie zijn:

In deel A: de dosis nomacopan en de steekproefgrootte voor deel B bevestigen en ook de volgorde van de secundaire eindpunten voor deel B rangschikken

In deel A: nomacopan met aanvullende OCS vergelijken met placebo met aanvullende OCS bij het bereiken van complete remissie van de ziekte op minimale OCS (CRon)

in deel A en deel B: de veiligheid van nomacopan met aanvullende OCS evalueren

In deel B: de werkzaamheid van het geneesmiddel testen en met name nagaan of behandeling met nomacopan en aanvullend oraal corticosteroid (OCS), waarbij de hoeveelheid steroiden wordt verminderd (tussen week 2 en 24) afhankelijk van de respons op de ziekte, leidt tot een hoger percentage patiënten in complete remissie van de ziekte dan behandeling met placebo en aanvullend OCS.

In deel B: nagaan of er een vermindering is van cumulatief OCS-gebruik en minder steroid-gerelateerde bijwerkingen in de nomacopan-arm dan in de placebo-arm.

Het primaire eindpunt van beide delen van de studie is het bereiken van Complete Disease Remission op (CRon) minimale OCS (0,1 mg/kg/dag) gedurende 8 weken of meer in week 24.

De enige OCS die in deze studie is toegestaan is prednison of prednisolon.

Deel A (48 patiënten):

Deel A zal vier armen hebben waarin patiënten gerandomiseerd zullen worden om ofwel te ontvangen

hoge dosis nomacopan (standaard complement ablerende doses op dag 1 gevolgd door 45 mg qd) plus een startdosis van 0,5 mg/kg/dag OCS, n = 16,
of

een lage dosis nomacopan (standaard complementremmende doses op dag 1, gevolgd door 15 mg per dag) plus een startdosis van 0,5 mg/kg/dag OCS, n = 16,
of

placebo-injecties (overeenkomend met de standaard complement ablerende doses op dag 1 en vervolgens overeenkomend met een injectievolume van 45 mg dosis) plus een startdosis van 0,5 mg/kg/dag oraal corticosteroid (OCS) qd, n = 8,
of

placebo-injecties (overeenkomend met de standaard complement ablerende doses op dag 1 en vervolgens overeenkomend met een injectievolume van 15 mg dosis) plus een startdosis van 0,5 mg/kg/dag oraal corticosteroid (OCS) qd, n = 8.

De randomisatie in deel A zal worden gestratificeerd op basis van patiënten die zich net hebben aangemeld en patiënten met recidief. Er zullen 4 of 6 recidiverende patiënten worden toegelaten tot elk van de

nomacopanbehandelingsarmen, en 2 of 3 recidiverende patiënten zullen worden toegelaten tot elk van de placebobehandelingsarmen, terwijl het 2:2:1:1 randomiseringsschema voor hoge dosis nomacopan: lage dosis nomacopan: placebo 45mg: placebo 15mg wordt gehandhaafd. Twaalf (12) of achttien (18) recidiverende patiënten zullen worden gerekruteerd.

Deel B (pivotaal):

De dosis nomacopan en het aantal patiënten in deel B zullen worden bepaald na voltooiing en analyse van deel A, een type A-bijeenkomst met de FDA en een wetenschappelijke adviesbijeenkomst met het EMA. De steekproefgrootte voor deel B zal naar verwachting ongeveer 100 patiënten bedragen. Deel B zal twee armen hebben.

placebo plus oraal corticosteroïd (OCS), n = TBD,

of

enkelvoudige geselecteerde dosis nomacopan (standaard complement ablerende doses op dag 1 gevolgd door ofwel 15 of 45 mg [TBD] qd) en OCS, n = TBD.

De randomisatie in deel B zal worden gestratificeerd naar matige/ernstige ziekte op basis van de IGA-score op dag 1 (baseline) en naar patiënten die zich recent hebben aangemeld/hersteld zijn.

Deel A en deel B zullen een vergelijkbare opzet en dezelfde studieperiodes hebben:

In zowel deel A als deel B zullen patiënten gedurende 24 weken eenmaal daags studiegeneesmiddel krijgen. Beide delen kunnen elk worden beschouwd als bestaande uit drie perioden:

Ziektebeheersing (Periode 1): patiënten blijven minimaal 2 weken op een vaste startdosis OCS (0,5 mg/kg/dag) totdat beheersing van de ziekteactiviteit (CDA) is bereikt, waarna het afbouwen van OCS begint. CDA wordt gedefinieerd als het tijdstip waarop zich geen nieuwe laesies meer vormen en bestaande laesies beginnen te genezen, of waarop de pruritische symptomen beginnen af te nemen.

Afbouwen van OCS (periode 2): Het afbouwen van OCS zal beginnen zodra CDA is bereikt, en na een minimum van 2 weken OCS studiebehandeling. Het afbouwen van OCS zal doorgaan totdat de patiënt een minimale hoeveelheid OCS gebruikt (0,1 mg/kg/dag), op welk moment de patiënt in aanmerking komt voor beoordeling van de duur van de ziekteremissie. Het is belangrijk op te merken dat het afbouwen van OCS kan beginnen zodra CDA is bereikt en niet vereist dat de patiënt 80% epithelialisatie van laesies heeft. Als CDA niet wordt gehandhaafd tijdens het afbouwen, wordt de OCS-dosis constant gehouden als er voorbijgaande laesies zijn. Indien de ziekte verergert, kan de dosis OCS worden verhoogd tot een maximale dosis van 0,75 mg/kg/dag, totdat de ziekte weer onder controle is en het tapseren van OCS kan worden hervat. De regels voor het afbouwen en verhogen van OCS staan in het hoofddeel van het protocol.

Remissie (periode 3): patiënten die in volledige ziekteremissie (geen laesies) blijven, krijgen gedurende de rest van de behandelingsperiode (24 dagen) een minimale dosis OCS (0,1 mg/kg/dag) voor de rest van de behandelingsperiode (24 weken). Als er nieuwe ziekteactiviteit optreedt (met uitzondering van voorbijgaande laesies) mag de OCS-dosis worden verhoogd totdat de ziekte weer onder controle is en het afbouwen van de OCS kan worden hervat. Als patiënten 0,1 mg/kg/dag gebruiken en in complete remissie (CRon) zijn gedurende de gehele periode tussen week 16 en 24, voldoen zij aan het primaire eindpunt, ongeacht de OCS-doses van de patiënt vóór week 16.

Definities van verslechtering van de ziekte en terugval/flare worden gegeven in het hoofdgedeelte van het protocol.

In zowel deel A als deel B zal er een follow-up periode van vier weken zijn, tussen week 24 en 28, gedurende welke de patiënten de standaardbehandeling (SOC) zullen krijgen zonder nomacopan.

Veiligheids- en verlengingsstudie voor deel B:

Een afzonderlijke veiligheids- en verlengingsstudie van één jaar zal worden aangeboden aan patiënten uit beide armen van de studie van deel B die het primaire eindpunt van CRon hebben bereikt of een gedeeltelijke ziekteremissie hebben bereikt op (PRon) minimale OCS (0,1 mg/kg/dag) gedurende 8 weken of meer aan het einde van de behandeling met nomacopan (week 24 van de moederstudie AK802). Als de patiënten in CRon zijn wanneer zij deelnemen aan de veiligheids- en uitbreidingsstudie of CRon bereiken tijdens de veiligheids- en uitbreidingsstudie, kan de dosis OCS geleidelijk worden verminderd tot 0mg/kg/dag OCS. De studie zal de patiënten volgen om de totale duur van CR met minimale of geen OCS, PRon, cumulatief steroïdengebruik en veiligheid na stopzetting van nomacopan te beoordelen. De studie zal ook de respons van patiënten op herbehandeling met nomacopan controleren indien zij een terugval/flare ervaren. Een tussentijdse analyse van de veiligheid zal worden uitgevoerd wanneer alle patiënten zes maanden in de verlengingsstudie zijn en een eindanalyse na 12 maanden. Patiënten in CR of PRon die hervallen/opflakkeren zullen worden behandeld met nomacopan (met de nomacopan-dosis gebruikt in deel B) plus een startdosis van maximaal 0,5 mg/kg/dag OCS bepaald door de behandelend arts, afhankelijk van de ernst van de ziekte. Patiënten die deelnemen aan de veiligheids- en uitbreidingsstudie zullen geen nomacopan krijgen, maar kunnen dit bij aanvang of op enig moment daarna wel krijgen als zij een recidief/flare vertonen. Alle patiënten, verzorgers en behandelend personeel van de patiënten die deelnemen aan de veiligheids- en uitbreidingsstudie zullen blind blijven voor de behandelingstoewijzing van deel B.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksprocedures (delen A en B): Deel A en B van het onderzoek zullen vergelijkbare onderzoeksprocedures hebben. Een patiënt die aan deel A van het onderzoek heeft

deelgenomen, kan niet aan deel B deelnemen. Patiënten kunnen tot 10 dagen voor de randomisatie worden gescreend en mogen in het algemeen tot het randomisatiebezoek geen andere behandeling krijgen dan verzachtende middelen. Om ethische redenen kunnen patiënten worden behandeld met 30-60 g krachtige topische corticosteroïden (bv. triamcinolon of mometasone furoaat), maar niet met superpotente topische steroïden, en niet meer dan 0,3 mg/kg/dag OCS tijdens de screeningsperiode. Er wordt geadviseerd om de dosis OCS tijdens de screeningsperiode tot een minimum te beperken om ervoor te zorgen dat de genezing niet begint voordat de patiënten naar de behandeling zijn gerandomiseerd. Patiënten zullen vervolgens op dag 1 gerandomiseerd worden naar studiemedicijn of placebo met OCS in een startdosis van 0,5 mg/kg/dag. Bij de screening en op dag 1 zullen bij de proefpersonen markers van ziekteactiviteit worden gemeten (waaronder BPDAl, IGA, QOL, PP-NRS scores en BP180/BP230 antilichaamtiter) om te meten hoe hun toestand is veranderd tussen de screening en het begin van de studie. Patiënten zullen geplande klinische bezoeken ondergaan voor beoordeling (inclusief ziektecontrole en beoordeling van de dosis OCS) op de baseline visit (dag 1) en in week 1, 2, 3 en 4 en vervolgens om de vier weken tot het einde van de behandeling (week 24). De evaluatie in week 3 kan zowel een klinisch bezoek zijn als een evaluatie thuis als de patiënt controle heeft over de ziekteactiviteit bij het klinische bezoek in week 2. Een veiligheidsfollow-up bezoek zal worden uitgevoerd aan het einde van de studie (week 28). Thuisbeoordelingen (meestal een videogesprek) zullen ook worden uitgevoerd door getraind personeel tijdens de weken 10, 14, 18, 22 en 26. Zodra een patiënt in volledige remissie is op minimale OCS, zal eenmaal per week een (telefonische) thuisbeoordeling worden uitgevoerd tijdens de weken dat de patiënt geen volledige thuisbeoordeling ondergaat of niet in de kliniek wordt gezien, om te bepalen of de ziektecontrole wordt gehandhaafd tijdens de beoordelingsperiode van aanhoudende ziektevermindering. Indien tijdens een thuisbeoordeling wordt geoordeeld dat de patiënt mogelijk niet langer in remissie is, zal een ongepland kliniekbezoek plaatsvinden om te bevestigen dat de patiënt niet langer in remissie is en om de OCS-dosis indien nodig te verhogen. Gedurende de eerste 14 dagen van de studie (minimale duur van periode 1) zal de OCS-dosis gewoonlijk gelijk blijven (0,5 mg/kg/dag), tenzij patiënten ernstige ziekte hebben (IGA-score van 4) en geen CDA hebben bij hun Week 1 beoordeling, in welk geval OCS kan worden verhoogd tot 0,75mg/kg/dag in Week 1. Als patiënten matige ziekte hebben in week 1 (IGA score van 3), ongeacht of de ziekte al dan niet verergerd is, moeten zij op 0,5mg/kg/dag OCS blijven tot de evaluatie in week 2. In week 2 en daarna kan worden begonnen met het afbouwen van de OCS als er sprake is van CDA. Bij elke volgende klinische of thuisbeoordeling (d.w.z. in week 3, 4 en 6 en daarna elke 2 weken tot week 24):

1. De dosis wordt met één stap verlaagd als er sprake is van CDA.
2. De dosis blijft gelijk als er voorbijgaande laesies zijn.
3. Dosis met één stap verhoogd indien er sprake is van milde nieuwe activiteit.
4. Dosis verhoogd met één of meer stappen indien de ziekte meer dan Milde Nieuwe Activiteit vertoont, inclusief Ziekte Terugval/Schijn.

Elke verandering in de OCS-dosis kan alleen worden uitgevoerd bij een klinische beoordeling (in de kliniek of thuis, gewoonlijk via een televisiebezoek) vanaf week 1 (bij ernstige patiënten alleen dosisverhoging - zie boven) of vanaf week 2 (bij alle patiënten dosisverhoging of dosisverlaging toegestaan), en eenmaal per week tot week 4, en daarna om de twee weken. Indien een thuisbeoordeling wordt uitgevoerd en men van mening is dat er sprake kan zijn van toegenomen ziekteactiviteit die een verhoging van de OCS-dosis noodzakelijk maakt, moet een ongepland klinisch bezoek worden geregeld om de ziekteactiviteit te beoordelen en na te gaan of het nodig is de OCS-dosis te verhogen. Zodra de patiënt een minimale dosis

OCS gebruikt (0,1 mg/kg/dag), komt hij in aanmerking voor beoordeling van de duur van de ziekteremissie. Zoals hierboven beschreven, kan, indien patiënten geen aanvankelijke CDA bereiken met een OCS-dosis van 0,5 mg/kg/dag, hun OCS-dosis na één week worden verhoogd tot 0,75 mg/kg indien IGA aangeeft dat zij in week 1 een verslechtering van de ernstige ziekte hebben, of na twee weken indien zij een matige ziekte hebben. Als CDA niet is bereikt na drie of vier weken met de hoogste OCS-dosis van 0,75 mg/kg/dag, zal de patiënt worden beschouwd als falende behandeling en zal de studiebehandeling worden stopgezet. Of de periode drie of vier weken bedraagt, hangt af van de timing van de overgang naar de hoogste dosis OCS en het daaropvolgende schema van klinische beoordelingen. Het stopzetten van de studie-IMP en het gebruik van een rescue-therapie houdt niet in dat de patiënt zich terugtrekt uit de studie. De onderzoeker zal bij falen van de behandeling een rescue therapie starten volgens de gebruikelijke behandeling. Rescue therapie omvat elke therapie voor de behandeling van BP die wordt toegediend omdat de studiebehandeling wordt geacht te zijn mislukt. Patiënten die rescue therapie nodig hebben omdat de behandeling niet is aangeslagen, zal worden gevraagd om tot week 28 of totdat volledige remissie zonder steroïden is bereikt, kliniekbezoeken bij te wonen en thuis beoordelingen te ondergaan (meestal videobezoeken) zoals beschreven in paragraaf 18.3 en 18.4. Tijdens de kliniekbezoeken zullen de BPDAI, IGA, medicatie (inclusief alle therapieën voor de behandeling van BP), cumulatieve OCS-dosis en veiligheid worden beoordeeld. Patiënten bij wie de behandeling niet aanslaat, komen niet in aanmerking voor deelname aan de veiligheids- en uitbreidingsstudie. Emolliërende crèmes zijn gedurende de gehele studie toegestaan om de droge huid (xerose) te verlichten, wat geen symptoom van BP is, maar wel een veel voorkomende oorzaak van jeuk bij ouderen. Het gebruik van topische corticosteroïden, zelfs voor een korte periode, is na de randomisatie niet toegestaan. Bloedmonsters voor de beoordeling van bloedchemie, hematologie, biomarkers van ontsteking, PKPD en antilichamen tegen geneesmiddelen (ADA) zullen gedurende de gehele studie worden afgenomen. Neus- en keelwabs zullen worden genomen om neisseria sp. te testen tijdens de screening. ECG's, lichamelijke onderzoeken en bullous pemphigoid gerelateerde beoordelingen zullen worden uitgevoerd gedurende de studie. Biopsiemonsters tweemaal tijdens de studie zijn optioneel.

Inschatting van belasting en risico

Behandeling door middel van dagelijkse subcutane injecties, uitgebreide bereiding van IMP, verschillende vragenlijsten en dagelijkse dagboekantekeningen, alsmede frequente effectiviteitsbeoordelingen zijn tamelijk tijdrovend en deels pijnlijk. De behandeling kan ook gepaard gaan met het optreden van bijwerkingen.

Verschillende doses worden bereikt door het toegepaste volume aan te passen. Voor de hogere dosis zijn twee injecties per toepassing noodzakelijk.

Aan nacopan verbonden risico's:

Nomacopan werd goed verdragen bij gezonde vrijwilligers, volwassenen met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH), en ernstige allergische conjunctivitis en keratoconjunctivitis, en een oudere volwassen BP-populatie met veel comorbiditeiten. De meest gemelde behandelingsgerelateerde bijwerkingen (TEAE's) waren injectieplaatsreacties van lichte of zeer soms

matige ernst die geen specifieke behandeling vereisten.

Er werd één ernstige bijwerking gemeld, namelijk een infectie van de urinewegen veroorzaakt door *Escherichia coli*, bij een PNH-patiënt die met nomacopan werd behandeld. Dit voorval werd door de onderzoeker beoordeeld als mogelijk verband houdend met nomacopan. De medische voorgeschiedenis van de proefpersoon met infectie van de urinewegen en blaasontsteking kan de causaliteit voor het gemelde voorval beïnvloeden, waardoor de causaliteit naar het oordeel van de opdrachtgever niet in verband kan worden gebracht met nomacopan. Er zijn geen andere meldingen van behandelingsgerelateerde ernstige infecties.

Er zijn tot op heden (augustus 2020) nog negen andere ernstige infecties gemeld in het klinische ontwikkelingsprogramma van nomacopan; al deze infecties werden door zowel de onderzoeker als de opdrachtgever als niet gerelateerd aan nomacopan beschouwd. In slechts enkele gevallen werden organismen gekweekt: *Escherichia coli* werd gekweekt uit urine bij een gekatheteriseerde patiënt, en bij een andere patiënt werd *Staphylococcus epidermis* gekweekt uit een perifeer ingebrachte centrale katheter.

Er zijn geen deelnemers vroegtijdig gestopt met de studie vanwege de behandeling.

Aangezien *Neisseria meningitidis* als risico is gemeld bij een C5-complementremmer (Soliris®), hebben alle proefpersonen voorafgaand aan de nomacopan-therapie meningitisprofylaxe gekregen, hetzij door antibiotica, hetzij door vaccinatie. Tot op heden zijn geen gevallen van meningokokkeninfectie gemeld.

Antilichamen tegen geneesmiddelen

Nomacopan is een xenoloog eiwit waarbij het recombinante eiwit oorspronkelijk is afgeleid van een cDNA dat codeert voor een speekselproteïne van een teek. In de AK577-doseringsgewijze studie met gezonde vrijwilligers werden antilichamen tegen geneesmiddelen (ADA's) gedetecteerd bij twee van de vier proefpersonen die gedurende 21 dagen nomacopan kregen toegediend, en bij geen van de 12 proefpersonen die gedurende 7 dagen nomacopan kregen toegediend. De antilichamen waren van lage titer en neutraliseerden de complementremmende activiteit van nomacopan niet. De eculizumab-resistente PNH-patiënt die nomacopan kreeg gedurende meer dan 21 maanden in studie AK578, had voor het eerst detecteerbare ADA op dag 16, die piekte op dag 60 en daarna daalde. Alle patiënten (n=8) in AK579 ontwikkelden ADA's, die voor het eerst aantoonbaar waren tussen Dag 14 en Dag 90. Ook hier waren de antilichamen van lage titer en neutraliseerden zij niet de complementremmende activiteit van nomacopan.

De aanwezigheid van ADA's lijkt niet gepaard te gaan met een toename van het aantal of de ernst van de reacties op injectieplaatsen.

De meest overtuigende gegevens die aantonen dat ADA's bij de mens niet neutraliserend zijn, is dat bij PNH-patiënten uit de proeven AK578, AK579, AK581 en AK585, gedurende een periode van jaren van dagelijkse toediening, de complementactiviteit onder de onderste bepaalbaarheidsgrens bleek te liggen op alle tijdstippen na dag 1 van de toediening van nomacopan. Bovendien is ADA niet geassocieerd met een daling van de concentratie van ongebonden nomacopan bij patiënten.

De ervaring met nomacopan tot op heden lijkt vergelijkbaar met de ervaring van patiënten met andere therapeutische moleculen op basis van parasieten, zoals het van bloedzuigers afgeleide anticoagulans hirudine, waarbij de meeste patiënten detecteerbare ADA ontwikkelen die geen effect hebben op de remmende functie van het eiwit.

Risico's die verband houden met studie/onderzoeken:
Niet-invasieve maatregelen zoals ECG, metingen van vitale functies en BPDAL-beoordelingen vormen geen risico of belasting voor de proefpersoon.

Bloedafname tijdens de studie houdt hetzelfde kleine risico in op pijn door huidpunctie, hematoom, infectie of veneuze ontsteking als normaliter door deze techniek wordt veroorzaakt. De risico's zullen worden beperkt door deze taak over te laten aan ervaren onderzoekspersoneel.

Biopsiebemonstering gaat gepaard met een verhoogd risico op littekens, infectie van de wond, beschadiging van oppervlakkige zenuwen met als gevolg ongevoeligheid van het omliggende gebied en ongemak of pijn. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam en biopsiemonsters zullen alleen worden uitgevoerd door ervaren leden van het medische onderzoeksteam om elk risico te verminderen.

Gezien de on vervulde medische behoefte, de werkzaamheid die is waargenomen in de fase 2-studie en het tot op heden aangetoonde gunstige veiligheidsprofiel van nomacopan - wordt de baten/risico-verhouding van de AK802-studie als positief beschouwd.

De deelnemers hebben baat bij een verbetering van hun aandoening wanneer ze worden gerandomiseerd naar een actieve behandeling. Over het geheel genomen zullen de studieresultaten inzicht verschaffen in het mechanisme van de pathogenese van de ziekte en de werkzaamheid en bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek, wat het toekomstig onderzoek ten goede zal komen en de nog onbeantwoorde behoeften aan een doeltreffende therapie zal helpen lenigen.

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. Man of vrouw tussen 18 en 89 jaar oud op het moment van toestemming met een Karnofsky score van 50% of meer bij screening.
2. 2. Man of vrouw * 90 jaar op het moment van de toestemming met een Karnofsky-score van 70% of meer bij de screening.
3. 3. Diagnose van bulleuze pemfigoïd (nieuw gediagnosticeerd of recidiverend); indien recidiverend kan eerder zijn aangetoond dat zij voldoen aan deze diagnostische criteria voor BP:
 - a. blaren alleen, of blaren en/of urticaria of papels of erytheem met of zonder jeuk,
EN
 - b. directe immunofluorescentie van de perilesionale huid, afgenomen in de buurt

van een verse blaas, erosie of papule, die een lineaire afzetting van immunoglobuline G (IgG) en/of C3 langs de epidermale basaalmembraanzone vertoont,

EN

c. indirecte immunofluorescentiestudies, uitgevoerd met patiëntens serum op een zoutsplijt van 1,0 M NaCl van menselijke huid, waarbij antilichamen tegen de basaalmembraanzone worden aangetroffen die binden aan de epidermale zijde van de zoutsplijt OF anti-BP180- of anti-BP230-antilichaam positief door enzyme linked immunosorbent assay. Opmerking: indien het serum zowel aan de epidermale als aan de dermale zijde van de gespleten zoute huid bindt, moet het serum ook anti-BP180/BP230-antilichaam positief zijn door middel van ELISA om de proefpersoon te kunnen opnemen.

4. Patiënten met atypische bulleuze pemfigoïd (d.w.z. zonder blaren) indien zij positieve directe immunofluorescentie EN positieve indirecte immunofluorescentie hebben EN anti-BP180-antilichaam positief zijn.

5. 5. Bullous Pemphigoid geclassificeerd als matig of ernstig op basis van de Investigator Global Assessment (IGA) bij randomisatie. Matige BP geclassificeerd als een IGA score van 3 en ernstige BP geclassificeerd als een IGA score van 4.

6. Bereid zijn tot immunisatie tegen Neisseria meningitidis en/of antibiotische profylaxe in overeenstemming met de toepasselijke richtlijnen en de lokale standaard voor zorg (SOC).

7. 7. In staat zijn om naar de locatie te reizen voor geplande kliniekbezoeken en beschikbaar zijn voor geplande beoordelingen die in hun woonplaats worden uitgevoerd door opgeleide zorgverleners.

8. 8. Vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming. Opmerking: Toestemming moet worden verkregen voorafgaand aan alle studiegerelateerde procedures.

9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het consequent gebruik van twee methoden van anticonceptie, één zeer effectieve en één effectieve (barrière), gedurende het onderzoek en een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij screening en een negatieve urinezwangerschapstest volgens het schema van gebeurtenissen. Vrouwen worden beschouwd als postmenopauzaal en niet in staat om kinderen te krijgen als ze 12 maanden amenorroe hebben gehad, zonder een alternatieve medische oorzaak, of ten minste zes weken voor de randomisatie een permanente sterilisatiemethode hebben ondergaan (inclusief hysterectomie, bilaterale salpingectomie en bilaterale oophorectomie).

10. Mannen met een partner die zwanger kan worden, moeten ermee instemmen tijdens de studie consequent twee methoden van anticonceptie te gebruiken, één zeer effectieve en één effectieve, met inbegrip van een barrièremethode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met recalcitrante BP die nooit CDA hebben bereikt of die nooit in volledige ziekteremissie zijn geweest met persisterende ziekte na een periode van 12 maanden vanaf het begin van de behandeling met superpotente steroïden of OCS.
2. Epidermolysis bullosa acquisita, slijmvliespemfigoïd, of anti p200 pemfigoïd.
3. Mucosale laesie BPDAI score is goed voor $>$ of $=$ 30% van de totale BPDAI activiteit score bij randomisatie.
4. 4. BP wordt beschouwd als geïnduceerd door geneesmiddelen, met name diagnose van BP gesteld binnen twee maanden na het starten van een geneesmiddel waarvan bekend is dat het BP induceert - met name met inbegrip van, maar niet beperkt tot, dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4)-inhibitoren, anti-PD1-remmers en bepaalde diuretica en neuroleptica.
5. 5. Deelname aan een klinische proef met een experimenteel product binnen 6 weken na screening.
6. Behandeling met BP-gerichte biologische geneesmiddelen als volgt:
 - a. Alle celdepleterende middelen met inbegrip van, maar niet beperkt tot, rituximab binnen 12 maanden voorafgaand aan de baseline.
 - b. Andere biologische geneesmiddelen binnen vijf halfwaardetijden (indien bekend) of 16 weken voorafgaand aan de uitgangswaarde, afhankelijk van welke termijn langer is.
 - c. Intraveneus immunoglobuline binnen 16 weken voorafgaand aan de uitgangswaarde.
7. 7. Gebruik van $> 0,3$ mg/kg/dag OCS bij screening.
8. 8. Behandeling met systemische immunomodulatoren zoals dapson of doxycycline binnen vier halfwaardetijden van de geneesmiddelen voorafgaand aan baseline dag 1 (5 dagen voor dapson, 3 dagen voor doxycycline).
9. Behandeling met immunosuppressiva (zoals methotrexaat, azathioprine, mycofenolaat, calcineurineremmers) binnen de laatste twee weken voorafgaand aan de uitgangswaarde (Dag 1).
10. Behandeling met een anti-complement therapie of met Zileuton (Zyflo) in de laatste drie maanden voorafgaand aan de baseline (Dag 1).
11. OCS dosis niet meer dan $0,3$ mg/kg/dag in de 7 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.
12. 12. Gebruik van superkrachtige topische corticosteroïden (zoals clobetasolpropionaat, augmented betamethasondipropionaat, siflucortolonvaleraat, fluocinonide, flurandrenolide en halobetasolpropionaat) en niet in staat om deze te staken op of voor de screeningsevaluatie.
13. 13. Medische of chirurgische aandoeningen bij screening of op Dag 1, die de patiënt naar de mening van de onderzoeker ongeschikt zouden maken voor deelname aan de studie; dit kunnen ernstige medische aandoeningen zijn zoals beroerte, hartfalen, of ernstige neoplasie met een zeer hoog risico op mortaliteit.
14. 14. Verminderde neurologische functie die, naar de mening van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek in de weg zal staan.
15. Actieve systemische of orgaansysteem bacteriële of schimmelinfectie of progressieve ernstige infectie (inclusief onopgeloste of onbehandelde N. meningitidis infectie en Escherichia coli Shiga toxine).
16. 16. Bekende aangeboren immunodeficiëntie of een voorgeschiedenis van

verworven immunodeficiëntie, inclusief een positieve test op het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

17. 17. Actieve infectie met hepatitis B of C.

18. 18. Positieve nasale keelwab voor *Neisseria* species.

19. Geplande grote chirurgische ingrepen tijdens de uitvoering van het onderzoek.

20. Bekende overgevoeligheid voor nomacopan en een van de hulpstoffen.

21. Contra-indicatie voor OCS, waaronder ongecontroleerde diabetes mellitus, ongecontroleerde hypertensie, hartinsufficiëntie, recente ernstige infectie en allergie voor OCS.

22. Ontvangst van levende verzwakte vaccins, bijvoorbeeld gele koorts vaccin of sommige griepvaccins binnen 2 weken na dag 1 (uitgangswaarde).

23. Zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nomacopan
Generieke naam:	rVA576

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2020-005987-67-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05061771
CCMO	NL79150.042.21