

Gerandomiseerd multicenter open label onderzoek met een actief vergelijkproduct naar de werkzaamheid en veiligheid van twee keer per dag oraal toegediend LNP023 bij volwassenen met PNH en bloedarmoede ondanks een intraveneuze behandeling met een anti-C5 antilichaam.

Gepubliceerd: 02-11-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van deze studie is om te bepalen of LNP023 effectief en veilig is voor de behandeling van PNH. LNP023 wordt hierbij vergeleken tov de Standard of Care (SOC) anti-C5 antilichaam behandeling. De primaire doelstellingen zijn:- Het aantonen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51938

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLNP023C12302

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen

Synoniemen aandoening

afbraak van rode bloedcellen, PNH

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-C5 antilichaam, complement remmer, LNP023, PNH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De respons is gedefinieerd als een toename van de HB ten opzichte van de basis met Hb ≥ 2 g/dL beoordeeld tussen dag 126 en dag 168, in afwezigheid van rode bloedceltransfusies tussen dag 14 en dag 168.
- En respons is gedefinieerd als Hb ghealte van ≥ 12 g/dL tussen dag 126 en dag 168 in afwezigheid van rode bloedceltransfusies tussen dag 14 en dag 168.

Secundaire uitkomstmaten

- Geen rode bloedceltransfusies tussen dag 14 en dag 168
- Verandering van hemoglobine (g/dL) als gemiddelde van de bezoeken tussen dag 126 en dag 168 tov de start studie
- Verandering van FACIT-Moeheidsscores als gemiddelde van de bezoeken tussen dag 126 en dag 168 tov de start studie
- Verandering van reticulocytentelling (10⁹/L) als gemiddelde van de bezoeken tussen dag 126 en dag 168 tov de start studie
- Procentuele verandering ten opzichte van start studie in LDH-niveau's (U/L) als gemiddelde van de bezoeken tussen dag 126 en dag 168

- Voorvallen van doorbraak hemolyse gemeld tussen dag 1 en dag 168
- Voorvallen van MAVE's die zich voordoen tussen dag 1 en dag 168

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een zeldzame verworven hemolytische aandoening die wordt gekenmerkt door complementair-gemedieerde intravasculaire hemolyse, beenmergfalen (BMF) en ernstige trombofilie. De klinische presentatie wordt gedreven door ongecontroleerde complementactivatie van CD55 en CD59 deficiënte PNH type rode bloedcellen. Trombo-embolie is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met PNH en kan op elke plaats in het lichaam voorkomen.

Eculizumab is een goedgekeurd anti-C5 therapie voor de behandeling van PNH en is ook de huidige Standard of Care (SoC).

Echter er is een heterogene hematologische respons met eculizumab en een aanzienlijk deel van de patiënten bereikt geen normale of bijna normale hemoglobinespiegels. De heterogene respons op eculizumab of andere anti-C5 antilichamen kan deels verklaard worden door het werkingsmechanisme. Anti-C5 behandeling remt alleen de intravasculaire hemolyse. LNP023 heeft het potentieel om zowel intra- als extravasculaire hemolyse te voorkomen en biedt daarom therapeutische voordelen boven de huidige SoC.

In deze studie wordt de SoC vergeleken met de LNP023 behandeling. Het belangrijkste doel is om te bepalen of LNP023 effectief en veilig is voor de behandeling van PNH.

LNP023 is door de Nederlandse overheid nog niet goedgekeurd (*geregistreerd*) als geneesmiddel. Artsen mogen het middel nog niet voorschrijven. Voor registratie is onderzoek bij patiënten nodig. Tot nu toe zijn ongeveer 102 gezonde proefpersonen en 29 patiënten met PNH in een onderzoek behandeld met LNP023.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te bepalen of LNP023 effectief en veilig is voor de behandeling van PNH. LNP023 wordt hierbij vergeleken tov de Standard of Care (SOC) anti-C5 antilichaam behandeling.

De primaire doelstellingen zijn:

- Het aantonen van superioriteit van LNP023 ten opzichte van de behandeling met anti-C5 antilichamen gemeten in het percentage deelnemers dat een aanhoudende stijging van het hemoglobinegehalte bereikt vanaf de basislijn van ≥ 2 g/dL in de afwezigheid van rode bloedceltransfusies.
- Het aantonen van superioriteit van LNP023, in vergelijking met behandeling

met anti-C5 antilichamen, gemeten in het percentage deelnemers dat een aanhoudende hemoglobinegehaltes bereikt van ≥ 12 g/dL in de afwezigheid van rode bloedcel transfusies.

De belangrijkste klinische vraag die van belang is: Wat is het behandelingseffect van LNP023 200mg bid versus anti-C5 behandeling bij PNH patiënten met een restanemie. De eindpunten hierbij zijn:

- een verhoging van het Hb-niveau vanaf de basislijn met meer dan 2 g/dL
- en een uiteindelijk HB-niveaus van meer dan 12g/dL. Deze meetpunten worden beide beoordeeld tussen dag 126 en 168.
- wel of niet nodig hebben van de RBC transfusie op dag 14 en dag 168.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multi-center, gerandomiseerd, open-label, parallelle studie. Die bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 8 weken, een actieve gecontroleerde, parallelle behandelingperiode van 24 weken, waarbij patiënten LNP023 of SoC ontvangen. Gevolgd door een extensieperiode van 24 weken waarin alle deelnemers de mogelijkheid krijgen om LNP023 te ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LNP023 200mg tweemaal daags

Inschatting van belasting en risico

- Een screeningsperiode van maximaal 8 weken (tenzij het nodig is deze te verlengen voor vaccinaties. Echter dienen zo snel mogelijk aangevraagd te worden om verlenging van de screeningsperiode te voorkomen).
- Een behandelperiode van 24 weken en een extensieperiode van 24 weken. Deelnemers die begonnen zijn met anti-C5 therapie mogen in de verlengingsperiode overstappen op LNP023. Patiënten die zijn begonnen met LNP023 kunnen in de verlengingsperiode doorgaan met LNP023. De verlengingsperiode is ook 24 weken en begint op de dag na afloop van het week 24 bezoek.

Deelnemers die niet akkoord gaan met voortzetting van de extensieperiode hebben hun laatste studiebezoek rond 24 weken.

Op basis van 20 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

Optioneel: farmacogenetica 1

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Vrouwelijke en mannelijke patiënten 18 jaar of ouder met de diagnose PNH met een RBC en WBC granulociet/monociet kloon grootte van $\geq 10\%$ vastgesteld door high flow cytometry.

Stabiel gebruik van anti-C5 antilichaam (ravilizumab of eculizumab) voor tenminste 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.

Gemiddelde HB waardes <10 g/dL.

Deelnemers dienen voorafgaand aan de behandeling gevaccineerd te zijn tegen *Neisseria meningitidis*.

Indien nog niet eerder ontvangen dienen de deelnemers ook gevaccineerd te worden tegen *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelnemers met een die stabiele dosering eculizumab ontvangen, maar waarbij de doseringsinterval minder dan 11 dagen is.
- Bekend zijn of het vermoeden op een erfelijke complement afwijking.
- Geschiedenis van hematopoëtische stamceltransplantatie.
- Patiënten met laboratoriumonderzoek waaruit beenmergfalen blijkt (reticulocyten <100x10⁹/L; bloedplaatjes <30x10⁹/L; neutrofielen <500x10⁶/L).
- Actieve systemische bacteriële, virale (incl. COVID-19) of schimmelinfecties binnen 14 dagen voor dag 1.
- Een geschiedenis van terugkerende invasieve infecties veroorzaakt door ingekapselde organismen, bv. meningokokken of pneumokokken.
- Belangrijke gelijktijdige comorbiditeiten, met inbegrip van maar niet beperkt tot ernstige nierziekte (bv. eGFR < 30 mL/min/1.73 m², dialyse), vergevorderde hartziekte (bv. NYHA-klasse IV), ernstige longziekte (bv. ernstige pulmonale) hypertensie (WHO-klasse IV) of leveraandoeningen (bv. actieve hepatitis), die naar de mening van de onderzoeker de deelname van de deelnemer aan het onderzoek uitsluiten.

Er kunnen andere protocollaire inclusie-/uitsluitingscriteria van toepassing zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-01-2021

Aantal proefpersonen: 2

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: LNP023

Generieke naam: iptacopan

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: 09-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

ID

EUCTR2019-004665-40-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT04558918

NL74786.100.20