

Een 2-delig fase 1-, multicenter, open-label onderzoek met een enkele dosis ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van CSL889 bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte

Gepubliceerd: 28-09-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelstelling: Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkele doses CSL889 toegediend door i.v. infusie bij proefpersonen met stabiele SCD en bij proefpersonen met SCD in VOC. Secundaire doelstellingen: 1. Karakteriseren van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52183

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CSL889_1001 (2102/0113)

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

sikkelcelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring LLC

Overige ondersteuning: By the study sponsor CSL Behring.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSL889, Hemopexine, sikkelcelziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Frequentie, aard en ernst van TEAE's vanaf de start van de infusie tot 32 dagen na de infusie bij proefpersonen met stabiele SCD en bij proefpersonen met SCD in VOC

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Serum-PK-parameters van CSL889, met en zonder correctie voor baseline-hemopexine: Cmax, AUC vanaf tijd 0 tot de laatst meetbare concentratie (AUC0-laatst), AUC0-inf, tijd van maximale concentratie (tmax), eliminatiewaardetijd ($t_{1/2}$), klaring (CL), distributievolume tijdens de eliminatiefase (V_z)
2. Anti-CSL889-antilichamen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksgeneesmiddel CSL889 wordt ontwikkeld voor de behandeling van vaso-occlusieve crisis (ook wel pijncrisis genoemd) die optreedt bij patiënten met ernstige sikkelcelziekte. CSL889 is een menselijk eiwit dat hemopexine

wordt genoemd. Alle mensen hebben hemopexine. Patiënten met sikkelcelziekte hebben echter heel weinig hemopexine. De belangrijkste taak van hemopexine is zich te combineren met een stof in het bloed die heem wordt genoemd en om heem uit het bloed te verwijderen. De heem komt uit rode bloedcellen wanneer rode bloedcellen sterven. Onderzoek wijst erop dat heem een rol kan spelen bij de pijncrisis. Als CSL889 zich combineert met heem, vergelijkbaar met de manier waarop hemopexine dat in het lichaam voorkomt dat doet, kan dit helpen om heem uit het bloed te verwijderen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkele doses CSL889 toegediend door i.v. infusie bij proefpersonen met stabiele SCD en bij proefpersonen met SCD in VOC.

Secundaire doelstellingen:

1. Karakteriseren van het PK-profiel van CSL889 na enkele i.v. doses CSL889 bij proefpersonen met stabiele SCD en bij proefpersonen met SCD in VOC
2. Beoordelen van de immunogeniteit van CSL889 na enkele i.v. doses CSL889 bij proefpersonen met stabiele SCD, en bij proefpersonen met SCD in VOC

Onderzoeksopzet

Dit is een 2-delig fase 1-, 'first-in-human', multicenter, open-label cohortonderzoek ter evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK), verkennende farmacodynamiek (PD) en biomarkers van binding aan doelcellen van CSL889 na een enkele intraveneuze (i.v.) dosis CSL889 bij proefpersonen met stabiele SCD en bij proefpersonen met SCD in vaso-occlusieve crisis (VOC), waarvoor parenterale opioïden en ziekenhuisopname voor behandeling vereist zijn. Het onderzoek bestaat uit 2 delen.

Deel A: Evalueren van toediening van een enkele dosis CSL889 bij proefpersonen met stabiele SCD

Deel B: Evalueren van toediening van een enkele dosis CSL889 bij proefpersonen met SCD in VOC

. Het onderzoek omvat sequentiële dosisescalatie van cohorten met beoordelingen tussen de groepen van belangrijke veiligheids- en PK-variabelen.

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, Nederland en mogelijk andere landen.

Deel A van het onderzoek bestaat uit sequentiële dosisescalatie van cohorten met beoordelingen tussen de groepen van veiligheid, PK, verkennende PD en biomarkers van binding aan doelcellen, en bestaat uit een screeningperiode van 21 dagen, CSL889-toediening op dag 1 en een veiligheids-follow-upperiode van 32 dagen na CSL889-toediening voor elke proefpersoon. Het onderzoek omvat een klinische periode en poliklinische bezoeken, waarvan sommige kunnen plaatsvinden als thuiszorgbezoeken.

In deel A krijgen proefpersonen die daarvoor in aanmerking komen een enkele i.v. dosis CSL889 op een open-label wijze in het onderzoekscentrum op dag 1 en blijft in het ziekenhuis voor klinische monitoring tot ongeveer 24 uur na het einde van de CSL889-infusie. Tijdens deze periode worden er bloedmonsters afgenomen voor geplande beoordelingen van de veiligheid, PK, verkennende PD en biomarkers van binding aan doelcellen. Proefpersonen worden gedurende 32 dagen bij geplande bezoeken aan het onderzoekscentrum en thuiszorgbezoeken gecontroleerd op veiligheid, PK, verkennende PD en biomarkers van binding aan doelcellen.

Er is in deel A is er gepland om 6 oplopende enkele doses van 3, 10, 30, 60, 120 en 200 mg/kg CSL889 te beoordelen bij 4 proefpersonen per dosiscohort. Dit zijn speculatieve doses, gebaseerd op nieuwe veiligheids- en PK-gegevens; dosisniveaus per cohort kunnen worden aangepast en tussenliggende dosiscohorten kunnen worden toegevoegd. Voor de eerste proefpersoon van elk cohort (schildwachtproefpersoon) zal schildwachttoediening worden gebruikt, met een monitoringperiode van 24 uur voor de schildwachtpatiënt en toediening aan de resterende proefpersonen $\geq$ 72 uur na het begin van de CSL889-infusie bij de schildwachtproefpersoon.

In deel B van het onderzoek worden de veiligheid, PK, verkennende PD en biomarkers van binding aan doelcellen beoordeeld bij proefpersonen met SCD in VOC. Er zal 1 cohort van 4 proefpersonen in VOC worden toegelaten die een enkele i.v. dosis CSL889 krijgen in een dosis die is geselecteerd op basis van nieuwe veiligheids- en PK-gegevens uit deel A. Er kan een extra cohort van maximaal 4 proefpersonen worden toegelaten als dat nodig is om de veiligheid en/of PK en/of verkennende PD en biomarkers van binding aan doelcellen adequaat te karakteriseren.

In deel B vinden de procedure voor geïnformeerde toestemming en screening alleen plaats in het kader van ziekenhuisopname voor VOC. De procedure van het verkrijgen van geïnformeerde toestemming kan worden begonnen zodra er is besloten om de proefpersoon op te nemen voor lopende behandeling van VOC volgens de plaatselijke zorgstandaard (bv. op de spoedafdeling), ook als de proefpersoon nog niet op een klinische afdeling is opgenomen. Potentiële proefpersonen voor deel B kunnen op voorhand worden geïdentificeerd terwijl ze stabiele SCD hebben, op basis van hun medische voorgeschiedenis

De duur van het onderzoek voor een individuele proefpersoon zal naar verwachting ongeveer 8 weken bedragen in deel A en ongeveer 5 weken in deel B. De totale duur van het onderzoek wereldwijd (van het eerste bezoek van de eerste proefpersoon tot het laatste bezoek van de laatste proefpersoon) zal ongeveer 17 maanden bedragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct: CSL889 is een humane glycoproteïne van 60 kilodalton die wordt gezuiverd uit menselijk plasma met behulp van een Kistler Cohn-fractie 4 als het beginmateriaal voor het productieproces. CSL889 zal worden geleverd als een steriel vloeibaar product met een concentratie van 100 mg/ml in flesjes van 50 ml, samengesteld

met veelgebruikte stabilisatoren, waaronder citroenzuur, natriumfosfaatdihydraat en natriumchloride, pH 6,9 tot 7,5. Dosis: Deel A: Er is gepland om 6 oplopende enkele doses van 3, 10, 30, 60, 120 en 200 mg/kg CSL889 te beoordelen bij 4 proefpersonen per dosiscohort. Dit zijn speculatieve doses, gebaseerd op nieuwe veiligheids- en PK-gegevens; dosisniveaus per cohort kunnen worden aangepast en tussenliggende dosiscohorten kunnen worden toegevoegd. Deel B: De voorgestelde dosis voor cohort B1 is 60 mg/kg, op voorwaarde dat er is aangetoond dat deze dosis veilig is en goed wordt verdragen bij proefpersonen met stabiele SCD in deel A. Het dosisniveau kan worden aangepast op basis van nieuwe veiligheids- en PK-gegevens uit deel A. De beslissing om een tweede dosisniveau te onderzoeken in deel B wordt genomen op basis van nieuwe gegevens uit cohort B1. De dosis wordt dan geselecteerd uit de doses die in deel A zijn onderzocht. Doseringsregime: Toediening van een enkele dosis. Toediening: Intra-veneuze infusie met een constante snelheid in de linker- of rechterarm contralateraal ten opzichte van de plaats van bloedafname.

Inschatting van belasting en risico

Zie paragraaf 6 'Mogelijke bijwerkingen en ongemakken' in de proefpersonen informatie voor een overzicht van de risico's en bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA19406
US

Wetenschappelijk

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA19406
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Diagnose van SCD zoals gedocumenteerd in het medisch dossier van de proefpersoon
- Van 18 t/m 60 jaar, inclusief
- Stabiele SCD gedurende ten minste 30 dagen vóór dag 1. Stabiele SCD wordt gedefinieerd als de patiënt op zijn of haar medische basislijn is, geen bewijs is van verergering van de ziekte in de afgelopen 30 dagen (inclusief VOC, recente grote operatie, ziekenhuisopname, ernstige infectie, significante bloeding, cerebrovasculair accident, toevallen of IV-opioïden) (Deel A)
- Ongecompliceerde VOC waarvoor parenterale opioïdenbehandeling en opname in het ziekenhuis voor behandeling vereist zijn
Ongecompliceerde VOC wordt gedefinieerd als sikkelcelpijn zonder de volgende geassocieerde klinische kenmerken (deel B):
 - o Koorts ($> 38,5^{\circ}\text{C}$)
 - o Hypotensie ($< 90/60$ mmHg)
 - o Hypoxie ($< 90\%$ zuurstofsaturatie op kamerlucht, of zuurstoftherapie nodig om de zuurstofsaturatie boven 90% te houden)
 - o Nieuwe neurologische tekenen en/of symptomen die klinisch wijzen op een beroerte of een voorbijgaande ischemische aanval
 - o Teken en/of symptomen van acuut thoraxsyndroom, vergezeld van elk nieuw longinfiltraat op thoraxfoto (röntgenfoto van de thorax uit te voeren indien klinisch geïndiceerd en volgens lokale klinische richtlijnen)
- De proefpersoon neemt ofwel geen van de in de studie toegestane SCD-therapieën (hydroxyurea, L-glutamine, L-glutaminecrizanlizumab en/of voxelotor) of de proefpersoon heeft een of meer van die therapieën genomen gedurende ten minste 30 dagen vóór dag 1 en is op een stabiel, goed verdragen regime waarvan de planning is dat er geen verandering nodig is tijdens het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van primaire hemorragische beroerte
- Voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor erfelijke hemorragische diathese of significante coagulopathie met risico op bloeding
- Ziekenhuisopname voor VOC of behandeld met parenterale pijnmedicatie in andere medische situaties, zoals de spoedafdeling of dagopname voor VOC in de afgelopen 30 dagen vóór dag 1
- Bloedtransfusie binnen de 90 dagen vóór dag 1 of verwachte bloedtransfusie tijdens het onderzoek
- Gewicht > 110 kg
- Operatie binnen 30 dagen vóór dag 1 of geplande operaties tijdens het onderzoek (kleine operaties kunnen toegestaan zijn met plaatselijke verdoving vóór screening, met toelating van de medische monitor)
- Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Vrouwelijke proefpersoon die kinderen kan krijgen of vruchtbare mannelijke proefpersoon die geen acceptabele anticonceptiemethode gebruikt of niet bereid is deze te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na het krijgen van CSL889.
- Behandeling met een ander geneesmiddel of biologisch middel dat onlangs is goedgekeurd voor SCD tijdens het uitvoeren van dit onderzoek binnen 90 dagen vóór dag 1

Uitzonderingen: crizanlizumab [Adakveo®] en voxelotor [Oxbryta®] zijn toegestaan (indien voorgeschreven).

- Behandeling met een ander experimenteel product binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van het product (naargelang welke periode het langst is) vóór dag 1
- Vaccinatie binnen 30 dagen vóór dag 1 of geplande vaccinatie tijdens het onderzoek
- Body-mass index < 16 kg/m² of gewicht < 50 kg
- Voorgeschiedenis van anafylactische reacties, transfusiegerelateerde reactie, astma of auto-immuunziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-06-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CSL889
Generieke naam:	Hemopexine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2019-001870-27-NL
NCT04285827
NL74968.018.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-02-2023
Datum resultaten gemeld: 18-03-2024
Totaal aantal deelnemers: 5

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries

Datum eerste publicatie onderzoek

26-02-2024