

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van PRM-151 bij patiënten met idiopathische longfibrose

Gepubliceerd: 21-01-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

In dit onderzoek worden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van PRM-151 geëvalueerd in vergelijking met die van placebo bij patiënten met idiopathische longfibrose (IPF).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52256

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WA42293 (PRM-151-303)/STARSCAPE

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

cryptogenische fibroserende alveolitis; gebruikelijke interstitiële pneumonie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbelblind, fase III, placebogecontroleerd, PRM-151

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsdoelstelling is het aantonen van de superioriteit van 10 mg/kg PRM-151 plus de standaardbehandeling indien nodig (met uitzondering van longtransplantatie), elke 4 weken (Q4W) toegediend via een intraveneus (IV) infuus, ten opzichte van overeenstemmend placebo plus de standaardbehandeling indien nodig (met uitzondering van longtransplantatie) voor wat betreft de longfunctie op basis van de absolute verandering van baseline tot week 52 in geforceerde vitale capaciteit (FVC (ml)).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidsdoelstelling is het aantonen van de superioriteit van 10 mg/kg PRM-151 plus de standaardbehandeling indien nodig (met uitzondering van longtransplantatie), Q4W toegediend via een IV infuus, ten opzichte van overeenstemmend placebo plus de standaardbehandeling indien nodig (met uitzondering van longtransplantatie) op basis van de volgende eindpunten:

- Absolute verandering van baseline tot week 52 van de score op de 6 minuten-wandeltest (6MWD) (in meters)
- Absolute verandering van baseline tot week 52 van het FVC% van de voorspelde waarde

- Tijd tot ziekteprogressie, gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van $\geq 10\%$ absolute afname van het FVC% van de voorspelde waarde, $\geq 15\%$ relatieve afname van de score op de 6MWD of overlijden
- Tijd tot eerste ademhalingsgerelateerde ziekenhuisopnames (gedefinieerd als niet-electieve ziekenhuisopnames wegens een ademhalingsvoorval, met inbegrip van acute exacerbaties van IPF, of vermoede acute exacerbaties van IPF, zoals vastgesteld door de klinische beoordelingscommissie)
- Verandering van baseline tot week 52 in University of California, San Diego-Shortness of Breath Questionnaire (UCSD-SOBQ)
- Verandering van baseline tot week 52 van de totale score op St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Tijd tot eerste acute exacerbatie van IPF of vermoede acute exacerbatie van IPF, zoals vastgesteld door de klinische beoordelingscommissie
- Verandering van baseline tot week 52 van de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO)
- Overleving, gemeten op grond van mortaliteit door alle oorzaken

De verkennende werkzaamheidsdoelstelling voor dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van PRM-151 plus de standaardbehandeling indien nodig (met uitzondering van longtransplantatie) in vergelijking met overeenstemmend placebo plus de standaardbehandeling indien nodig (met uitzondering van longtransplantatie) op basis van de volgende eindpunten:

- Verandering van baseline tot week 52 in het FVC% van de voorspelde waarde, FVC (ml) aan de hand van gelijktijdig behandelingsstratum (d.w.z. bij

behandeling met nintedanib vs. bij behandeling met pirfenidon vs. zonder
behandeling met pirfenidon of nintedanib)

- Verandering van baseline tot week 52 in het FVC% van de voorspelde waarde, FVC (ml) aan de hand van MUC5B risico-allel positief of negatief status
- Verandering van baseline tot week 52 in 6MWD aan de hand van gelijktijdig behandelingsstratum (d.w.z. bij behandeling met nintedanib vs. bij behandeling met pirfenidon vs. zonder behandeling met pirfenidon of nintedanib)
- Verandering van baseline tot week 52 in score op afzonderlijke gebieden van SGRQ (symptomen, activiteit en effecten)
- Verandering van baseline tot week 52 in de 6 minuten-wandeltest (6MWT) pretest tot pretest metingen van Borg-dyspneuscore, vermoeidheidsscore en zuurstofsaturatie
- Verandering van baseline tot week 52 in de 6MWT pretest tot posttest metingen van Borg-dyspneuscore, vermoeidheidsscore en zuurstofsaturatie
- Verandering van baseline tot week 52 in de 6MWT posttest tot posttest metingen van Borg-dyspneuscore, vermoeidheidsscore en zuurstofsaturatie
- Verandering van baseline tot week 52 in kwantitatieve beeldvormingsanalyseparameters van HRCT-scan van de thorax
- Duur van ziekenhuisverblijf bij ademhalingsgerelateerde ziekenhuisopnames, totale tijd op de intensive care wegens ademhalingsvoorvallen, overlijdens door ademhalingsvoorvallen en ongepland gebruik van polikliniek/spoedeisende zorg/spoedafdeling in verband met ademhalingsvoorvallen
- Een afname of toename in het FVC% van de voorspelde waarde van $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ en $\geq 15\%$ van baseline tot week 52

- Een afname of toename in FVC in ml ≥ 100 ml en ≥ 200 ml van baseline tot week

52

- Een afname of toename in 6MWD $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 20\%$ van baseline tot week 52

- Een afname of toename in 6MWD ≥ 25 m en 50 m van baseline tot week 52

- Aantal acute exacerbaties in de 52 weken

- Ten minste één acute exacerbatie in de 52 weken; zoals vastgesteld door de klinische beoordelingscommissie

- Overleving, gemeten op grond van IPF-gerelateerde mortaliteit

- Overleving, gemeten op grond van ademhalingsgerelateerde mortaliteit

- Ziekteprogressie gedefinieerd als: $\geq 10\%$ absolute afname in het FVC% van de voorspelde waarde; ademhalingsgerelateerde ziekenhuisopname; of een afname van 50 m in 6MWD

- Ziekteprogressie en vervolgens aanvang gebruik pirfenidon of nintedanib of overschakeling van nintedanib op pirfenidon (of vice versa)

- Tijd tot verergering op UCSD-SOBQ, zoals blijkt uit een verandering in score van 10 punten of meer

- Tijd tot verergering in totale score op SGRQ, zoals blijkt uit een verandering in score van 7 of meer

- Tijd tot verergering op het SGRQ-gebied activiteit, zoals blijkt uit een verandering in score van 5 of meer

- Tijd tot verergering op het SGRQ-gebied symptomen, zoals blijkt uit een verandering in score van 8 of meer

- Tijd tot verergering op het SGRQ-gebied effecten, zoals blijkt uit een

verandering in score van 7 of meer

- Verandering in longfunctietest (pulmonary function test, PFT) parameters (FVC, 6MWT of DLCO) van baseline tot week 52 bij vergelijking van patiënten die positief testen op SARS-CoV2-antistoffen met patiënten die negatief testen
- Verandering in PFT-parameters (FVC, 6MWT of DLCO) van baseline tot week 52 bij patiënten die SARS-CoV2-antistoffen ontwikkelen tijdens de behandeling (niet aanwezig bij baseline)

De veiligheidsdoelstelling van dit onderzoek is het bevestigen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 10 mg/kg PRM-151, Q4W toegediend via een IV infuus plus de standaardbehandeling indien nodig, ten opzichte van overeenkomend placebo plus de standaardbehandeling indien nodig bij een populatie van alle behandelde patiënten op basis van de volgende eindpunten:

- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen, waarbij ernst wordt bepaald volgens de 5-puntsschaal voor ernst (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0 (NCI CTCAE, v.5.0))
- Incidentie en ernst van IRR*s en andere ongewenste voorvallen van bijzonder belang
- Percentage patiënten dat permanent met het onderzoeksmiddel stopt vanwege ongewenste voorvallen
- Verandering vanaf baseline van te onderzoeken klinische laboratoriumuitslagen

Er kunnen ook veiligheidsanalyses worden uitgevoerd voor subgroepen van belang.

Details van dergelijke analyses worden verstrekt in het SAP.

De farmacokinetische (PK) doelstelling van dit onderzoek is het karakteriseren van de farmacokinetiek van PRM-151 bij patiënten met IPF op basis van het volgende:

- Serumconcentraties van PRM-151 op gespecificeerde tijdstippen

De verkennende PK-doelstellingen zijn het evalueren van de mogelijke relatie tussen blootstelling aan geneesmiddel en de werkzaamheid en veiligheid van PRM-151 op basis van het volgende:

- Relatie tussen PK voor PRM-151 en werkzaamheidseindpunten
- Relatie tussen PK voor PRM-151 en veiligheidseindpunten

De immunogeniciteitsdoelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de immuunrespons op PRM-151 op basis van het volgende:

- Prevalentie van ADA*s bij baseline en incidentie van ADA*s tijdens het onderzoek

De verkennende immunogeniciteitsdoelstelling van dit onderzoek is het bepalen van mogelijke effecten van ADA*s op basis van het volgende:

- Relatie tussen ADA-status en werkzaamheids-, veiligheids- of PK-eindpunten

De verkennende biomarkerdoelstelling van dit onderzoek is het vaststellen en/of bepalen van biomarkers die de respons op PRM-151 voorspellen (d.w.z. voorspellende biomarkers), vroege surrogaten voor werkzaamheid zijn, verband houden met progressie naar een ernstigere ziekte-toestand (d.w.z. prognostische biomarkers), verband houden met verworven resistentie tegen PRM-151, verband houden met vatbaarheid voor het optreden van ongewenste voorvallen of kunnen

leiden tot een betere monitoring van of een beter onderzoek naar ongewenste voorvallen (d.w.z. veiligheidsbiomarkers), kunnen wijzen op de werking van PRM-151 (d.w.z. farmacodynamische biomarkers) of de kennis van en het inzicht in ziektebiologie en geneesmiddelveiligheid kunnen vergroten, op basis van het volgende:

- Relatie tussen biomarkers in bloed als vermeld in paragraaf 4.5.12 en werkzaamheids-, veiligheids-, PK-, immunogeniciteits- of andere biomarkereindpunten

De verkennende doelstelling m.b.t. nut voor gezondheidstoestand van dit onderzoek is het evalueren van scores m.b.t. nut voor gezondheidstoestand van patiënten die zijn behandeld met PRM-151 plus de standaardbehandeling indien nodig op basis van het volgende eindpunt:

- Verandering van baseline tot week 52 in de vragenlijst EuroQol 5-Dimension, 5-Level Questionnaire (EQ-5D-5L) indexgebaseerd, en de scores op de Visuele Analoge Schaal (VAS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PRM-151 is een recombinant humaan pentraxin-2 (rhPTX-2) proteïne, dit proteïne heeft een belangrijke rol in de regulatie van het proces van litteken preventie en genezing. PTX-2 is een agonist die de Fc gamma receptoren op monocytten bindt en de differentiatie tot regulatoire macrofagen bevordert. Deze staan op hun beurt in voor de bevordering van epitheel genezing en het oplossen van inflammatie en littkenvorming. Patiënten met IPF hebben een verhoogd aantal fibrocyten in de circulatie en verlaagde niveaus van circulerend PTX-2. Het supplementeren van endogene PTX-2 levels door intraveneuze toediening van

PRM-151 zou theoretisch gezien de regulatoire capaciteit van PTX-2 in de circulatie en op de plaats van ziekte moeten verhogen. Op die manier wordt genezing bevorderd en fibrose gereduceerd (zie IB sectie 2.2). Robuuste non-klinische en klinische data ondersteunen verder onderzoek van PRM-151 in de behandeling van fibrotische ziekten. Werkzaamheid en veiligheid van PRM-151 worden ook onderzocht in patiënten met myelofibrose in een Fase II studie.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek worden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van PRM-151 geëvalueerd in vergelijking met die van placebo bij patiënten met idiopathische longfibrose (IPF).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, centrale fase III-onderzoek en is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van PRM-151 te bevestigen bij de behandeling van patiënten met IPF gedurende een periode van 52 weken.

Patiënten die aan de geschiktheidscriteria voor het onderzoek voldoen, krijgen via randomisatie hetzij PRM-151 10 mg/kg Q4W, hetzij placebo toegewezen. De werkzaamheid wordt geëvalueerd door het bepalen van de functionele capaciteit zoals gemeten met behulp van FVC, 6MWD, andere longfunctietests (pulmonary function tests, PFT*s) en beoordeling van patiënten met respiratoire voorvallen die leiden tot ziekenhuisopname, ziekteprogressie, acute IPF-exacerbaties. Door patiënten gemelde uitkomsten (patient reported outcomes, PRO*s) worden beoordeeld met behulp van de SGRQ, UCSD-SOBQ en EQ-5D-5L.

Dyspneu, vermoeidheid en SpO₂ worden bepaald op basis van metingen die worden gedaan tijdens de 6MWT. Bij patiënten bij wie tijdens de screeningperiode een HRCT-scan nodig is, wordt in week 52 een aanvullende thorax-HRCT-scan gemaakt. Bij patiënten bij wie tijdens de screeningperiode geen HRCT-scan nodig is (omdat er al een historische HRCT-scan van aanvaardbare kwaliteit is gemaakt in de 12 maanden voorafgaand aan de screening) hoeft in week 52 geen scan te worden gemaakt.

Behandelde patiënten worden gevolgd tot het einde van de onderzoeksperiode van 52 weken, tenzij de patiënt zijn/haar toestemming voor opvolging intrekt of overlijdt.

Tijdens een screeningperiode van maximaal 4 weken worden de patiënten beoordeeld op geschiktheid voor het onderzoek. Indien een patiënt de vereiste screeningprocedures niet binnen de periode van 4 weken kan afmaken wegens onvoorziene omstandigheden. De screening kan met maximaal 2 weken worden verlengd. Patiënten van wie op basis van de screeningbeoordelingen wordt vastgesteld dat ze voor het onderzoek in aanmerking komen, worden via randomisatie in het onderzoek opgenomen en krijgen op willekeurige wijze een behandeling met PRM-151 of placebo toegewezen.

Patiënten die een antifibrotische behandeling (pirfenidon of nintedanib) krijgen wanneer ze met de screeningperiode beginnen, moeten deze al ten minste 3 maanden krijgen en moeten gedurende ten minste 4 weken vóór het screeningbezoek een stabiele dosis hebben gebruikt. Van hen wordt verwacht dat ze hun specifieke dosis en schema gedurende het gehele onderzoek houden, tenzij vanwege veiligheids- of verdraagbaarheidsredenen dosisreductie of -stopzetting aangewezen is.

Patiënten die bij aanvang van de screeningperiode GEEN antifibrotische behandeling (pirfenidon of nintedanib) krijgen, hetzij omdat ze er nooit mee zijn behandeld, hetzij omdat ze de behandeling eerder wel hebben gekregen, maar ermee zijn gestopt, mogen deze behandeling gedurende ten minste 4 weken vóór het screeningbezoek en tijdens de screening niet hebben gekregen. Indien de patiënt op het moment van de toestemming overweegt om te beginnen met een behandeling met nintedanib of pirfenidon, moet de patiënt worden geadviseerd om de behandeling gedurende ten minste 3 maanden vóór de screening te gebruiken. Voor alle patiënten die een antifibrotische behandeling krijgen, moet de onderzoeker de dosis, frequentie en duur van het antifibrotische middel documenteren. Voor patiënten die tijdens de screeningsperiode geen antifibrotische behandeling krijgen, moet de onderzoeker de reden(en) hiervan documenteren.

Tijdens het onderzoek mogen patiënten beginnen met pirfenidon of nintedanib als noodmedicatie, indien door de onderzoeker wordt bepaald dat dit klinisch aangewezen is. De onderzoeker moet gedurende het gehele onderzoek eventuele voorgestelde wijzigingen in een gelijktijdige IPF-behandeling altijd met de medische monitor bespreken voordat met een noodbehandeling wordt begonnen. De onderzoeker moet de specifieke reden documenteren voor het instellen van de antifibrotische behandeling bij patiënten die bij randomisatie in het onderzoek nog geen antifibrotische behandeling kregen.

Circa 658 patiënten krijgen in een verhouding van 1:1 willekeurig een behandeling met PRM-151 of placebo toegewezen, en wel op de volgende wijze:

- Groep met PRM-151: PRM-151 10 mg/kg IV infuus gedurende 50-70 minuten op dag 1, 3 en 5, vervolgens één infuus Q4W gedurende 48 weken
- Groep met placebo: Overeenkomend placebo IV infuus gedurende 50-70 minuten op dag 1, 3 en 5, vervolgens één infuus Q4W gedurende 48 weken

De randomisatie wordt als volgt gestratificeerd:

- Gelijktijdige behandeling met nintedanib versus pirfenidon versus geen gelijktijdige behandeling

Alle patiënten komen langs voor een laatste beoordeling in week 52 (4 weken na het laatste infuus met onderzoeksmiddel). Op dat moment wordt elke patiënt uitgenodigd om deel te nemen aan een vervolgonderzoek. Indien de patiënt aan dat onderzoek gaat deelnemen, wordt het bezoek in week 52 beschouwd als het afsluitende onderzoeksbezoek. Voor patiënten die niet aan het vervolgonderzoek deelnemen, vindt het afsluitende onderzoeksbezoek plaats in week 56, naast het bezoek van week 52. (zie Protocol Synopsis, beschrijving van het onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die via randomisatie het onderzoeksmiddel toegewezen hebben gekregen, krijgen een IV infuus van 10 mg/kg PRM-151 gedurende circa 50 tot 70 minuten, waarbij de dosis wordt bepaald op basis van het gewicht van de patiënt. Patiënten die via randomisatie placebo toegewezen hebben gekregen, krijgen een IV infuus met placebo gedurende circa 50-70 minuten.

Inschatting van belasting en risico

PRM-151, een recombinante vorm van een endogeen humaan proteïne, werd over het algemeen goed verdragen in non-klinische toxiciteitsstudies en in Fase I en II klinische studies. Klinisch en statistisch significante positieve effecten met PRM-151 zijn waargenomen in de Fase II IPF studie, zowel voor de verandering in FVC als in de 6MWD gedurende 28 weken behandeling. Gebaseerd op de bemoedigende Fase I en II data in patiënten met IPF, blijkt PRM-151 de mogelijkheid te hebben om een goed te verdragen, ziekte-veranderende behandeling voor een breed spectrum van fibrotische ziekten te zijn, o.a. voor IPF.

In de twee Fase I studies waarbij PRM-151 intraveneus toegediend werd aan gezonde vrijwilligers en patiënten met IPF, werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd alsook geen andere veiligheidssignalen werden opgemerkt. De enkelvoudig toenemende dosis studie (PRM151A-11EU) testte dosissen tot 20 mg/kg. De meervoudige toenemende dosis studie (PRM151F-12GL), toonde aan dat PRM-151 toegediend gedurende 30 minuten via IV infuus op dag 1, 3, 5, 8 en 15 tot 10 mg/kg was veilig en goed verdragen in patiënten met IPF, en geen ernstige bijwerkingen werden ondervonden in 57 dagen. In de Fase II studie werd PRM-151 over het algemeen goed verdragen gedurende minstens 6 maanden behandeling.

Risico's geassocieerd met PRM-151 zijn eigen aan het feit dat het een recombinante vorm van een natuurlijk voorkomend humaan proteïne is en bestaan uit de mogelijkheid tot de ontwikkeling van ADA en infusie reacties. PRM-151 heeft een endogene tegenhanger, waardoor ADAs kunnen ontwikkelen die de werkzaamheid van PRM-151 behandeling mogelijk kunnen beïnvloeden. PRM-151 heeft ook de mogelijkheid om te cross-reageren met endogeen hPTX-2. PRM-151 is een algemeen immunosuppresivum, en behandeling met PRM-151 zou geen toename van de snelheid van infectie of negatief effect op wondgenezing mogen hebben. Zoals met elk proteïne geneesmiddel, blijft de mogelijkheid op reacties bestaan en zullen veiligheidsprocedures worden toegepast, waaronder het zorgvuldig monitoren van patiënten gedurende de infusie. Geschikt personeel, medicatie en andere benodigdheden voor de behandeling van potentiële infusiereacties zullen vereist zijn door het protocol. PRM-151 is een onderzoeksgeneesmiddel en de mogelijke voordelen van PRM-151 als een therapie voor IPF moeten nog verder bewezen worden tijdens klinische werkzaamheidsstudies.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Ondertekend toestemmingsformulier
- Leeftijd 40 t/m 85 jaar op het moment van ondertekenen van het toestemmingsformulier
- Naar het oordeel van de onderzoeker is de patiënt in staat om aan de eisen van het onderzoeksprotocol te voldoen
- Gedocumenteerde diagnose van IPF volgens de ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline van 2018
- HRCT-patroon in overeenstemming met de diagnose IPF, bevestigd door centrale beoordeling van thorax-HRCT (beschikbare HRCT van aanvaardbare kwaliteit, gemaakt in de 12 maanden voorafgaand aan de screening of verkregen tijdens de screeningsperiode) en centrale beoordeling van een beschikbaar longbiopt (LB)
- 6MWD minimaal 150 meter met gebruikmaking van maximaal 6 l/min op zeeniveau

en maximaal 8 l/min op een hoogte (≥ 1524 meter boven zeeniveau) extra zuurstof en met behoud van een zuurstofsaturatie $\geq 83\%$ tijdens de 6MWT tijdens screening

- FVC $\geq 45\%$ van de voorspelde waarde tijdens screening zoals bepaald door de overlezer
- Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)/FVC-verhouding $> 0,70$ tijdens screening zoals bepaald door de overlezer
- DLCO $\geq 30\%$ en $\leq 90\%$ van de voorspelde waarde tijdens screening (Hgb gecorrigeerd of ongecorrigeerd) zoals bepaald door de overlezer
- Indien de patiënt wegens IPF wordt behandeld met pirfenidon of nintedanib, moet de patiënt gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening de behandeling hebben gekregen en gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening en tijdens de screening een stabiele dosis hebben gebruikt (en zonder contra-indicaties volgens lokale voorschrijfinformatie)
- Indien de patiënt nu niet wordt behandeld met nintedanib of pirfenidon (hetzij nooit hiermee behandeld, hetzij eerder gebruikt maar ermee gestopt), moet de patiënt met deze behandeling zijn gestopt ≥ 4 weken vóór de screening en tijdens de screening

Indien de patiënt overweegt om te beginnen met een behandeling met nintedanib of pirfenidon, moet de patiënt vóór de screening ten minste 3 maanden hiermee zijn behandeld, onder voorwaarde dat er volgens de lokale voorschrijfinformatie geen contra-indicaties zijn.

- Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen: (met uitzondering van Japanse patiënten): instemming met onthouding (van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of met gebruik van anticonceptie, zoals hieronder gedefinieerd:

Vrouwen moeten zich onthouden van geslachtsgemeenschap of gebruikmaken van een anticonceptiemethode met een faalpercentage $< 1\%$ per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende 8 weken na de laatste dosis PRM-151.

Een vrouw wordt geacht kinderen te kunnen krijgen als zij postmenarcheaal is, geen postmenopauzale status heeft bereikt (≥ 12 aaneengesloten maanden amenorroe zonder andere vastgestelde oorzaak dan menopauze), en niet permanent onvruchtbaar is als gevolg van een operatie (d.w.z. verwijdering van eierstokken, eileiders en/of baarmoeder) of een andere oorzaak zoals vastgesteld door de onderzoeker (bijv. MRK-syndroom). De definitie van het kunnen krijgen van kinderen kan worden aangepast aan lokale richtlijnen of regelgeving.

Voorbeelden van anticonceptiemethodes met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar zijn bilaterale tubaligatie, sterilisatie van de man, hormonale anticonceptiva die ovulatie voorkomen, hormoonspiraaltjes en koperspiraaltjes.

Homonale anticonceptiemethodes moeten worden aangevuld met een barrièremethode. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding dient te worden bepaald in relatie tot de duur van het klinische onderzoek en de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethode) en voortijdige terugtrekking zijn geen adequate anticonceptiemethodes. Indien vereist op grond van lokale richtlijnen of regelgeving zullen lokaal erkende adequate anticonceptiemethodes en informatie over de betrouwbaarheid van onthouding worden beschreven in het lokale informatie- en toestemmingsformulier.

- Voor mannen: instemming met onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of met gebruik van een condoom, en instemming met afzien van spermadonatie, zoals hieronder gedefinieerd:

Bij een vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen of een zwangere vrouwelijke partner moeten mannen zich onthouden van geslachtsgemeenschap of een condoom gebruiken tijdens de behandelingsperiode en gedurende 8 weken na de laatste dosis PRM-151 om blootstelling van het embryo aan het middel te voorkomen. Mannen moeten afzien van spermadonatie tijdens deze zelfde periode. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding dient te worden bepaald in relatie tot de duur van het klinische onderzoek en de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethode) en voortijdige terugtrekking zijn geen adequate methodes om blootstelling aan het geneesmiddel te voorkomen. Indien vereist op grond van lokale richtlijnen of regelgeving wordt informatie over de betrouwbaarheid van onthouding beschreven in het lokale informatie- en toestemmingsformulier.

- Verwachte levensduur ten minste 12 maanden bij baseline, naar het oordeel van de onderzoeker
- Patiënt en onderzoeker hebben alle medicinale behandelopties en/of eventueel longtransplantatie overwogen alvorens deelname aan het onderzoek te overwegen. Indien de patiënt op de wachtlijst voor een longtransplantatie staat, verwacht de onderzoeker dat de patiënt het onderzoek vóór de transplantatie zal kunnen afronden.
- Voor patiënten die tijdens de verlengde inclusiefase voor China zijn geïnccludeerd: huidige inwoner van Chinese vasteland, Hongkong of Taiwan en met Chinese voorouders

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwijzingen voor andere bekende oorzaken van interstitiële longziekte (bijv. blootstelling in thuis- en werkomgeving, bindweefselziekte en geneesmiddeltoxiciteit)
- FVC% van de voorspelde waarde vertoont verbetering in de periode van 6 maanden vóór de screening, met inbegrip van de screeningswaarde, zoals vastgesteld door de onderzoeker
- Emfyseem aanwezig op $\geq 50\%$ van de HRCT, of de omvang van emfyseem is groter dan de omvang van fibrose, volgens centrale beoordeling van de HRCT
- Krijgt nintedanib in combinatie met pirfenidon
- Kreeg cytotoxicum, immunosuppressivum, cytokine-modulerend middel, of receptorantagonist (met inbegrip van maar niet beperkt tot methotrexaat, azathioprine, mycofenolaatmofetil, cyclofosfamide, cyclosporine of ander steroïdsparing middel) binnen 4 weken vooraf of tijdens de screening
- Krijgt systemische corticosteroïden equivalent aan prednison > 10 mg/dag of equivalent in de 2 weken vóór of tijdens de screening

- Krijgt een sterke remmer of inductor van CYP1A2 in geval van een patiënt die pirfenidon gebruikt
- Krijgt een krachtige remmer of inductor van P-gp in geval van een patiënt die nintedanib gebruikt
- Acute luchtweg- of systemische bacteriële, virus- of schimmelinfectie, hetzij tijdens de screening, hetzij vóór de screening, die 4 weken vóór het screeningsbezoek niet met succes is verholpen
- Positieve IGRA-test, interferon gamma release assay
- Test op tuberculose tijdens de screening: Patiënten die binnen 6 maanden voor screening een behandeling voor tuberculose hebben afgerond en voor wie er geen aanwijzingen zijn voor terugkeer van de ziekte, hoeven niet te worden getest
- Zuurstofsaturatie in rust van $< 89\%$ met gebruikmaking van maximaal 4 l/min extra zuurstof op zeeniveau en maximaal 6 l/min op een hoogte (van ≥ 1524 meter boven zeeniveau) tijdens de screening
- Co-existerende acute of chronische medische aandoening die naar de mening van de onderzoeker het vermogen om aan de onderzoeksvereisten te voldoen, aanzienlijk zou beperken of van invloed kan zijn op de veiligheids- of werkzaamheidsbeoordelingen die in het onderzoek opgenomen zijn
- Chronisch hartfalen klasse IV volgens de New York Heart Association
- Historisch bewijs voor linkerventrieklejectiefractie $< 35\%$
- Aanwezigheid van pulmonale hypertensie die naar de mening van de onderzoeker het vermogen om aan de onderzoeksvereisten te voldoen, aanzienlijk zou beperken of van invloed kan zijn op de veiligheids- of werkzaamheidsbeoordelingen die in het onderzoek opgenomen zijn
- Cardiopulmonaal revalidatieprogramma op basis van een trainingsprogramma dat is afgerond in de 8 weken voorafgaand aan de screening of waarvan het begin gepland is ten tijde van de inclusie van de patiënt in dit onderzoek
- Voorgeschiedenis van roken (met inbegrip van sigaretten, cannabis, sigaren, pijp en dampen) in de 3 maanden vóór of tijdens de screening
- Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of drugsgebruik in de 2 jaar vóór of tijdens de screening, of bekend of vermoed actief alcoholmisbruik of drugsgebruik
- Voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voorafgaand aan de screening, met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelneoplasma's van de huid. Verder moet een maligne aandoening of diagnose daarvan die zich meer dan 5 jaar voor de screening heeft voorgedaan, en een basaalcel- of plaveiselcelneoplasma worden beschouwd als genezen, inactief en niet onder behandeling.
- Niet kunnen zonder:
 - Kortwerkende bronchodilatatoren (SABA) in de 4 uur vóór beoordeling van de longfunctie, DLCO en 6MWT
 - Eenmaal daags gebruikte, langwerkende bronchodilatatoren in de 24 uur vóór beoordeling van de longfunctie, DLCO en 6MWT
 - Tweemaal daags gebruikte, langwerkende bronchodilatatoren in de 12 uur vóór beoordeling van de longfunctie, DLCO en 6MWT
- Bekende respons na gebruik van een bronchodilatator in FEV1 en/of FVC respectievelijk $\geq 12\%$ en ≥ 200 ml
- Gebruik van een experimenteel middel in de 4 weken (of 5 maal de

halfwaardetijd, waarbij de langste periode geldt) voorafgaand aan of tijdens de screening

- Eerdere behandeling met PRM-151
- Voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie of anafylactische reactie op een biologisch middel inclusief eventuele allergieën voor de toevoegingen van het geneesmiddel.
- Klinisch significante afwijking op een ecg tijdens screening die naar de mening van de onderzoeker extra risico kan opleveren bij de toediening van het onderzoeksmiddel aan de patiënt
- Verlengd gecorrigeerd QT-interval > 450 ms (voor mannen) of > 470 ms (voor vrouwen) op ECG tijdens screening, op basis van de Fridericia-correctieformule
- Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumtests tijdens de screening (hematologie, serumchemie en urineonderzoek) die, naar het oordeel van de onderzoeker, een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel aan de patiënt
- Een of meer van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden tijdens screening:
 - ALT en/of AST $\geq 2,5 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)
 - Totaal bilirubine $\geq 2 \times$ ULN
- Is zwanger of geeft borstvoeding, of tijdens het onderzoek of binnen 8 weken na de laatste dosis PRM-151 zwanger te worden

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve zwangerschapstest met serum hebben in de 30 dagen vóór aanvang van de behandeling met het onderzoeksmiddel.

- Vrouwen die zwanger kunnen worden (alleen voor Japanse patiënten)
 - Een vrouw wordt als vruchtbaar beschouwd als ze postmenarchaal is, geen postmenopauzale toestand heeft bereikt (≥ 12 aaneengesloten maanden amenorroe zonder andere aanwijsbare oorzaak dan de menopauze), en niet permanent onvruchtbaar is als gevolg van een operatie (d.w.z. verwijdering van eierstokken, eileiders en/of baarmoeder) of een andere oorzaak zoals bepaald door de onderzoeker (bijv. Mülleriaanse agenese).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 22-10-2021
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Recombinant humaan Pentraxin-2 (PRM-151)
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-04-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2020-000791-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04552899
CCMO	NL75034.078.21