

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd multicenter onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van pegcetacoplan te evalueren bij patiënten met koude agglutinineziekte (CAD)

Gepubliceerd: 07-04-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Hoofddoel:- Om de werkzaamheid aan te tonen van tweemaal per week s.c. 1080-mg infusies van pegcetacoplan vergeleken met die van placebo bij patiënten met CAD. Secundaire doelstellingen:- Om het effect van pegcetacoplan op het aantal PRBC-transfusies...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53572

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sobi.PEGCET-101

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

auto-immuun hemolytische anemie, koude antilichaam hemolytische anemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Swedish Orphan Biovitrum AB

Overige ondersteuning: SOBI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedarmoede, hemolyse

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Respons op de behandeling in week 24. Reactie wordt gedefinieerd als:

- Een verhoging van hemoglobine (Hb) van $\geq 1,5$ g/dL vanaf baseline of Hb normalisatie in week 16; EN
- Handhaving van dit effect van week 16 tot week 24; EN
- De afwezigheid van PRBC-transfusies (tussen week 5 en week 24).

Opmerking: Hb-normalisatie wordt gedefinieerd als binnen het normale bereik (tussen de gedefinieerde boven- en ondergrenzen van normaal [ULN en LLN]), zoals bepaald door de test laboratorium.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

- Verandering van baseline naar week 24 in Hb-niveau.
- Transfusievermijding (ja/nee) van week 5 tot week 24.
- Verandering van baseline naar week 24 in de functionele beoordeling van Kankertherapie-Anemie / vermoeidheid (FACT-An) score.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AIHA wordt gedefinieerd als de verhoogde vernietiging van rode bloedcellen in aanwezigheid van anti-RBC auto-antilichamen, met of zonder complementactivering. Auto-antilichamen worden geproduceerd door beide weefsel en circulerende zelfreactieve B-lymfocyten, na samenwerking met T-helper lymfocyten. Een derde belangrijke speler in anti-RBC auto-immuniteit is het complementsysteem, dat: kan een directe osmotische lysis van erythrocyten induceren door de opeenvolgende activering van het membraan aanvalcomplex of een extravasculaire hemolyse door Ab-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en fagocytose die bij voorkeur optreedt in de milt en lymfoïde organen.

AIHA komt soms voor met schattingen van 1 tot 3 op 100.000 inwoners per jaar. De mogelijkheid van het auto-antilichaam om bij specifieke temperaturen aan het erythrocytenantigeen te binden, is van fundamenteel belang voor de diagnose in termen van warm (reageert maximaal bij 37 °C) of koud (reageert maximaal bij 4 °C) AIHA. De pathologische en klinische kenmerken van AIHA hebben betrekking op de auto-antilichaamklasse, thermische amplitude en hun efficiëntie bij het activeren van complement.

AIHA's bestaan uit warme, koude en gemengd-reactieve Ab-types die gericht zijn tegen antigenen op het RBC-oppervlak. De auto-antilichamen kunnen idiopathisch (primair) zijn of gerelateerd zijn aan een onderliggende aandoening zoals infectie, maligniteit of immuunziekte (secundair). Koude-antilichaam AIHA's worden verder gekarakteriseerd in CAD, waarvan de patiënten zich op deze studie zullen concentreren.

Primaire chronische CAD is een ongebruikelijke vorm van AIHA waarbij hemolyse wordt verondersteld te zijn volledig complement-afhankelijk. CAD is goed voor ongeveer 15 % van de AIHA's en wordt gedefinieerd als een AIHA gemedieerd door koude agglutines, zonder enige duidelijke onderliggende ziekte zoals agressief lymfoom, andere openlijke maligniteiten of specifieke infecties. Koude agglutines zijn auto-antilichamen die RBC's kunnen agglutineren bij een optimale temperatuur van 3 tot 4 °C. Koude antilichamen (IgM) binden tijdelijk aan het RBC-membraan, dat op zijn beurt wordt geactiveerd complement, en leidt tot de afzetting van C3b op het celoppervlak. Deze C3b-gecoate RBC's zijn: langzaam geklaard door de macrofagen van de lever door middel van extravasculaire hemolyse. naar een mindere mate, kan uiteindelijk de volledige complementcascade aan het celoppervlak worden geactiveerd resulterend in de insertie van het membraan aanvalcomplex C5b naar C9 en

intravasculaire hemolyse.

Klinische gegevens uit onderzoeken met pegcetacoplan bij patiënten met PNH wijzen erop dat pegcetacoplan is een effectief complement modulerend middel dat resulteert in een brede controle van intravasculaire en extravasculaire hemolyse.

Tot op heden werd pegcetacoplan, in doses van ≤ 360 mg/dag, goed verdragen bij toediening via sc infusie, ook voor patiënten met warme AIHA en CAD (onderzoek APL2-CP-AIHA-208).

Deze studie toonde ook aan dat pegcetacoplan de Hb-waarden snel verhoogde, een effect dat

48 weken aanhouden. Dit resultaat was prominenter aanwezig bij patiënten met CAD (cohort 2). In daarnaast werd transfusievermijding tijdens de 12 maanden van de kernstudiefase waargenomen in Cohort 2 bij 77% van de patiënten na behandeling met pegcetacoplan. Verbeteringen in hemolyse door: verlaging van ARC's, LDH en indirect bilirubine werd waargenomen in beide cohorten.

Aanhoudende remming van de alternatieve complementroute werd aangetoond zonder invloed op

klassieke complement activatie. Verhogingen van C3-spiegels werden ook waargenomen in beide doseringen groepen (270 mg/dag en 360 mg/dag). Er was ook een trend van vermindering van C3-depositie op RBC's (% Type I) in beide cohorten, wat suggereert dat pegcetacoplan RBC's beschermt tegen complement-gemedieerde aanval.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

- Om de werkzaamheid aan te tonen van tweemaal per week s.c. 1080-mg infusies van pegcetacoplan vergeleken met die van placebo bij patiënten met CAD.

Secundaire doelstellingen:

- Om het effect van pegcetacoplan op het aantal PRBC-transfusies in patiënten met CAD.
- Om het effect van pegcetacoplan op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten aan te tonen met CAD.

Andere secundaire doelstellingen:

- Om het effect van pegcetacoplan op klinische laboratoriummarkers van hemolyse en transfusieafhankelijkheid bij patiënten met CAD.
- Om de duurzaamheid van de respons te bepalen bij patiënten met CAD die pegcetacoplan krijgen.
- Om de verdraagbaarheid, veiligheid en immunogeniciteit van pegcetacoplan te beoordelen bij patiënten met CAD.
- Het langetermijneffect van pegcetacoplan bij patiënten met CAD beschrijven.

Verkennde doelstellingen:

4 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd multicenter onder ... 25-05-2025

- Om de farmacokinetiek van pegcetacoplan te evalueren na tweemaal per week s.c. infusies.
- Om het effect van pegcetacoplan in complementaire biomarkers te evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter studie van pegcetacoplan (1080 mg) of placebo, tweemaal per week toegediend door s.c. infusie bij patiënten met CAD.

In totaal zullen 57 patiënten met CAD deelnemen aan deze studie. Patiënten worden gerandomiseerd in a verhouding van 2:1 om respectievelijk pegcetacoplan of placebo te krijgen. De randomisatie zal zijn: gestratificeerd naar transfusiegeschiedenis (aantal transfusies in de periode van 6 maanden voorafgaand aan) randomisatie ≥ 1 ; 0). Alles moet in het werk worden gesteld om patiënten in beide subgroepen in te schrijven.

De geplande duur van deelname aan het onderzoek voor elke patiënt is maximaal 110 weken. Dit onderzoek zal bestaan uit 5 periodes:

- Screeningperiode: tot 4 weken (kan worden verlengd met maximaal 2 extra weken).
- Dubbelblinde behandelperiode: 24 weken (deel A).
- Open-label behandelperiode: 24 weken (deel B).
- Open-label onderhoudsperiode: tot 48 weken extra of totdat het product in de handel verkrijgbaar is (deel C).
- Follow-up periode: 8 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Dubbelblinde behandelperiode (24 weken): Patiënten die gerandomiseerd zijn in de studie zullen s.c. IMP (pegcetacoplan of placebo) tweemaal per week gedurende 24 weken. Deel B Open-label behandelingsperiode (24 weken): Alle patiënten die de dubbelblinde behandeling van 24 weken voltooien, komen in aanmerking voor: voer de open-label behandelingsperiode in, waarin ze pegcetacoplan zullen krijgen 1080 mg s.c. tweemaal per week gedurende maximaal 24 weken (week 48). Deel C Open-label onderhoudsperiode (tot 48 weken extra of tot het product in de handel verkrijgbaar wordt): Na voltooiing van de open-label behandelingsperiode krijgen patiënten die baat hebben bij behandeling zonder significante bijwerkingen zal pegcetacoplan blijven ontvangen 1080 mg s.c. tweemaal per week gedurende maximaal 48 extra weken of tot de product in de handel verkrijgbaar is, afhankelijk van wat het eerst plaatsvindt. Indien het commerciële product aan het eind van deel C nog niet beschikbaar is, worden de patiënten van geval tot geval buiten het lopende onderzoek om behandeld, overeenkomstig de toepasselijke wet- en regelgeving.

Inschatting van belasting en risico

Procedures met bijbehorende risico's:

- Bloedafname (tussen 15 en 25 ml in totaal, bij elk bezoek) - bloedafname kan

lokale irritatie, pijn, blauwe plekken of infectie veroorzaken, bloedingen op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Sommige mensen ervaren duizeligheid, flauwvallen of maagklachten wanneer hun bloed wordt afgenomen.

- Beenmergbiopsie (bij screening (alleen indien niet eerder genomen binnen 1 jaar) - beenmergbiopsie kan pijn, een kleine hoeveelheid bloedingen, blauwe plekken, infectie of littekens veroorzaken op de plaats waar de biopsie wordt genomen.

- Vaccinatie (volgens voorgeschreven schema) - zoals elk medicijn kunnen vaccins bijwerkingen veroorzaken. Meestal veroorzaken vaccinaties een lokale reactie (pijn, zwelling of roodheid) waar de injectie werd gegeven.

- Preventieve antibiotica (volgens de lokale richtlijnen in uw land) - deze worden gegeven om infecties te voorkomen, maar er zijn mogelijk enkele bijwerkingen van de anti-infectieuze behandeling.

- Elektrocardiogram (ECG) - huidirritatie veroorzaakt door elektroden of gel is zeldzaam, maar kan tijdens deze procedure optreden.

- Reacties op de infusieplaats - er is een mogelijkheid van roodheid, zwelling en pijn of gevoeligheid op de plaats van infusie. Er is ook een kleine kans op infectie.

Gezondheidsgerelateerde vragenlijsten - patiënten zullen worden gevraagd om drie verschillende vragenlijsten in te vullen op de dag van de start van de behandeling (of de dag ervoor), elke 4 weken tot week 24, daarna elke 8 weken, en aan het einde van de behandeling en het einde van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Swedish Orphan Biovitrum AB

Tomtebodavägen 23A
Solna SE-112-76
SE

Wetenschappelijk

Swedish Orphan Biovitrum AB

Tomtebodavägen 23A
Solna SE-112-76
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd 18 jaar of ouder.
2. Diagnose van primaire CAD op basis van de aanwezigheid van alle volgende criteria bij de screening:
 - A. Teken van hemolyse met abnormale waarden bij minstens 2 van de volgende hemolytische markers:
 - i. Verlaagd haptoglobinegehalte ($< \text{LLN}$).
 - ii. Verhoogd LDH-niveau ($> \text{ULN}$).
 - iii. Verhoogde indirecte bilirubinespiegel ($> \text{ULN}$; $> 3 \times \text{ULN}$ voor patiënten met het syndroom van Gilbert-Meulengracht).
 - iv. Verhoogde ARC (boven de ULN).
 - B. Monospecifieke directe antiglobuline-test sterk positief voor C3d.
 - C. Koude agglutinetiter ≥ 64 bij 4°C .
3. Hb-waarde $\leq 9 \text{ g/dL}$ bij de screening.
4. Een absoluut aantal neutrofielen $\geq 1500 \text{ cellen/mm}^3$ bij screening.
5. Gedocumenteerde resultaten van beenmergbiopsie binnen 1 jaar na screening met lymfoproliferatieve infiltratie $\leq 20\%$. Patiënten die geen beenmergbiopsie hebben gekregen binnen 1 jaar na hun screeningsbezoek of die patiënten voor wie beenmergbiopsie rapporten zijn onvolledig of niet beschikbaar zal nodig zijn om een beenmergbiopsie om de geschiktheid te bepalen.
6. Lichaamsgewicht $\leq 100 \text{ kg}$.
7. Ofwel vaccinatie tegen *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (types A, C, W, Y en B), en *Haemophilus influenzae* (Type B) binnen 2 jaar voorafgaand aan screening of stem ermee in om als volgt vaccinatie te krijgen tijdens de screening:
 - a. Eerste dosis vaccin tegen N. meningitidis Type A, C, W, en Y ten minste 2 weken voor aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel met tweede dosis 2 maanden later (onderzoeksdag 57), en daarna boosters elke 5 jaar.
 - b. Eerste dosis van het vaccin tegen N. meningitidis type B ten minste

2 weken voor aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel met een tweede dosis na at minimaal 1 maand (studiedag 29). Eerste boosterdos is 1 jaar later, en vervolgens om de 2 tot 3 jaar extra booster doses.

c. *S. pneumoniae*: pneumokokkenconjugaatvaccin 23 (PCV13) en/of pneumokokkenpolysacharidevaccin 23 (PPSV23) als per Raadgevend Comité voor Vaccinatiepraktijken (ACIP) richtlijnen voor volwassenen of kinderen met immuuncompromitterende conditie.

d. *H. influenzae* Type B: 1 dosis minimaal 2 weken voor aanvang van studie medicijn.

Vaccinatie is verplicht, tenzij gedocumenteerd bewijs bestaat dat patiënten reageren niet op vaccinatie. Vaccinaties moeten worden toegediend volgens de aanbevelingen van de ACIP voor volwassenen of kinderen met complementaire deficiënties en/of immunocompromiserende aandoeningen.

8. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP), gedefinieerd als alle vrouwen die menarche hebben meegemaakt en die NIET permanent zijn steriel of postmenopauzaal, moet een negatieve zwangerschapstest hebben bij screening en ga akkoord met het gebruik van in het protocol gedefinieerde methoden van anticonceptie voor de duur van het onderzoek en 8 weken na hun laatste IMP-dosis.

Opmerking: postmenopauzaal wordt gedefinieerd als 12 opeenvolgende maanden zonder menstruatie zonder een alternatieve medische oorzaak.

9. Mannen moeten akkoord gaan met het volgende voor de duur van de studie en: 8 weken na hun laatste IMP-dosis:

A. Vermijd het verwekken van een kind.

B. Gebruik protocol-gedefinieerde anticonceptiemethoden.

C. Afzien van het doneren van sperma.

10. Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere anticomplementtherapieën hebben gekregen (goedgekeurd of onderzoek) binnen 5 halfwaardetijden van het middel voorafgaand aan: randomisatie (bijv. eculizumab binnen 10 weken, ravulizumab binnen 36 weken of sutimlimab binnen 15 weken) en zijn niet in staat of bereid om deze tijdens het onderzoek niet te gebruiken. Patiënten die eerder zijn behandeld met > 1 dosis sutimlimab worden uitgesloten als zij geen gedocumenteerde stijging van Hb $\geq$ 1,0 g/dl hebben doorgemaakt tijdens de behandeling met sutimlimab.

2. Behandeling met belimumab, rituximab of een ander anti-CD20-antilichaam (zoals obinutuzumab of ocrelizumab), of met bendamustine, fludarabine, andere cytotoxische geneesmiddelen, of bruto-tyrosinekinaseremmers zoals ibrutinib, acalabrutinib en zanubrutinib, alleen of in combinatie met rituximab binnen 16 weken voorafgaand aan randomisatie.

3. Gebruik van verboden medicijnen zoals beschreven in het protocol. De lijst

van aanvaardbare medicijnen en vereiste stabiele regimeperiodes zijn beschreven in het studieprotocol.

4. Diagnose van systemische lupus erythematosus of andere auto-immuunziekten ziekten met antinucleaire antilichamen (antinucleaire antilichamen van lange duur zonder geassocieerde klinische symptomen worden geval per geval beoordeeld door de onderzoeker na bespreking met de medische monitor).

5. Geschiedenis van een agressief lymfoom of aanwezigheid van een lymfoom therapie nodig hebben.

6. Een orgaantransplantatie hebben ondergaan.

7. Koud agglutinesyndroom secundair aan Mycoplasma pneumoniae, Epstein-Barr-virus of een andere specifieke oorzakelijke infectie. Bij patiënten met een lange voorgeschiedenis van CAD worden positieve IgM-titer en IgG-titer zonder geassocieerde klinische symptomen geval per geval beoordeeld door de onderzoeker na bespreking met de medische monitor.

8. HIV- of hepatitis C-virus detecteerbaar door polymerasekettingreactie bij screening of gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt.

9. Chronisch dragers van het hepatitis B-virus met virale lasten > 1000 IE/ml (> 5000 kopieën/ml) bij screening of gedocumenteerd in de patiënt medisch dossier. In aanmerking komende patiënten die chronisch inactieve drager zijn (≤ 1000 IE/ml) moet een profylactische antivirale behandeling krijgen (bijv. entecavir, tenofovir, lamivudine) volgens het lokale land richtlijnen.

10. Aanwezigheid van een actieve kwaadaardige ziekte in de afgelopen 12 maanden anders dan huid basaalcelcarcinoom of in situ carcinoom van de baarmoederhals. Een laaggradige lymfoproliferatieve beenmergaandoening niet waarvoor alleen therapie nodig is, wordt niet gedefinieerd als een kwaadaardige ziekte in deze context.

11. Een monospecifiek direct antiglobuline-testresultaat van IgG $> 1+$.

12. Aanwezigheid of vermoeden van leverdisfunctie zoals aangegeven door verhoogde alanine-aminotransferase (ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$, of direct bilirubine niveaus $> 2 \times \text{ULN}$. Voor elke patiënt met verhoogde directe bilirubine moet de onderzoeker zijn medisch oordeel gebruiken om zich ervan te vergewissen dat de verhoogde directe bilirubinewaarde te wijten is aan hemolyse en de inclusie bespreken met de medische monitor. Indien de directe bilirubine hoger is dan de indirecte bilirubine, is bovendien een grondig onderzoek ter uitsluiting van onderliggende lever- of cholestatische aandoeningen, met inbegrip van maar niet noodzakelijk beperkt tot abdominale echografie, gerechtvaardigd om lever- en/of cholestatische aandoeningen uit te sluiten.

13. Overgevoeligheid voor pegcetacoplan of voor één van de hulpstoffen of placeboverbindingen.

14. Bekende of vermoede erfelijke fructose-intolerantie.

15. Onopgeloste infectie veroorzaakt door ingekapselde bacteriën, waaronder N. meningitidis, S. pneumoniae en H. influenzae.

16. Aanwezigheid of vermoeden van ernstige terugkerende of chronische infecties die, naar de mening van de onderzoeker het risico van de patiënt verhogen met: deelnemen aan de studie.

17. Deelname aan een ander onderzoek naar geneesmiddelen of blootstelling aan:

ander onderzoeksmiddel, hulpmiddel of procedure binnen 30 dagen voorafgaand tot screeningsperiode.

18. Indien borstvoeding, niet bereid is te stoppen voor de duur van de studie en gedurende ten minste 8 weken na de laatste IMP-dosis.

19. Onvermogen om mee te werken aan studieprocedures.

20. Elke ziekte(n), psychiatrische aandoening, metabole disfunctie, of bevindingen van een lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumtest resultaat dat een redelijk vermoeden van een ziekte zou veroorzaken of aandoening die het welzijn van de patiënt in gevaar kan brengen, het risico verbonden aan studiedeelname verhogen, dat van invloed kan zijn op: de interpretatie van de resultaten, of dat zou de patiënt niet geschikt voor dit onderzoek.

21. Beschermden volwassenen (voogdij, voogdij) die hun toestemming niet kunnen uiten en personen onder gerechtelijke bescherming.

22. Elke infectie (inclusief COVID-19) waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met intraveneuze anti-infectiemiddelen nodig is en die niet binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel is verholpen.

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:	07-12-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegcetacoplan
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2021-003160-27-NL
CCMO	NL80480.018.22