

EEN GERANDOMISEERD DUBBELBLIND FASE IIA-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN FARMACODYNAMIEK VAN CROVALIMAB ALS BIJKOMENDE BEHANDELING BIJ DE PREVENTIE VAN VASO-OCCLUSIEVE EPISODES (VOE) BIJ SIKKELCELZIEKTE (SCZ)

Gepubliceerd: 23-01-2023 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502542-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit onderzoek zal de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van crovalimab evalueren in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53710

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BO42451/ Crosswalk-C

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

sikkelcelanemie, Sikkelcelziekte (SCD)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Crovalimab, pijnaanval (crisis), Preventie van vaso-occlusieve episodes, Sikkelcelziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van crovalimab ten opzichte van placebo op basis van het volgende eindpunt: annualised rate of medical facility VOEs (AVR).

Secundaire uitkomstmaten

1. Jaarlijks aantal gevallen van thuis-VOE gerapporteerd door de patient
2. Jaarlijks percentage van ongecompliceerde medische instelling -VOE
3. Jaarlijks percentage van acuut borstsyndroom (ACS)
4. Jaarlijks aantal dagen ziekenhuisopname in medische instelling VOE
5. Jaarlijks aantal dagen ziekenhuisopname voor behandeling van niet-VOE-complicaties van SCD
6. Verandering in hematologische metingen vanaf baseline tot week 49
7. Tijd aan eerste medische instelling-VOE van randomisatie
8. Verandering in de albumine-creatinineratio in de urine vanaf baseline tot

week 49

9. Verandering vanaf baseline tot week 49 in tricuspidale regurgitante

straalsnelheid (TRV)

10. Percentage patiënten met TRV > 2,5 m/s in week 49

11. Verandering vanaf baseline tot week 49 in Patient-Reported Outcomes

Measurement Information System (PROMIS)-vermoeidheidsscore bij volwassenen

Zie Protocol Sectie 2. Objectives and Endpoints voor verkennende

werkzaamheids-, veiligheids-, farmacokinetische, immunogeniciteits- en

biomarkerdoelstellingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De beschikbare gegevens van patiënten met SCD en niet-klinische in-vitro- en in-vivo-modellen wijzen erop dat complement wordt geactiveerd bij patiënten met SCD en dat het een rol speelt in de pathofysiologie van het complement op meerdere domeinen. Complementactivering is waargenomen bij patiënten bij steady-state bij SCD en is ook beschreven in verband met acute VOE. In-vitro- en in-vivo-modellen van complementremming suggereren meerdere potentiële, downstream effecten van C5-remming bij patiënten met SCD, waaronder preventie van endotheliale activatie door vrije haemen, vermindering van de mate van hemolyse, vermindering van vaso-occlusie, verbetering van chronische ontsteking en vermindering van eindorgaanschade.

Gepubliceerd bewijs ondersteunt verkennende onderzoeken naar complementremming bij patiënten met SCD, die mogelijk tegemoetkomen aan de on vervulde medische behoefte in deze ziekte, gebruikmakend van een mechanisme dat niet overlapt met de huidige therapieën. Crovalimab induceert een snelle en volledige remming van de route van het terminale complement door zich te richten op C5, waardoor het een geschikte kandidaat is voor het verkennen van de rol van het doelcomplement bij de behandeling van SCD.

Zie ook de hoofdstukken 1.1, 1.2 en 1.3.1 van het protocol.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502542-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit onderzoek zal de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van crovalimab evalueren in vergelijking met placebo als aanvullende behandeling voor de preventie van vaso-occlusieve episoden (VOE's) bij patiënten met sikkelcelziekte (SCD).

Onderzoeksopzet

Aan het onderzoek nemen ongeveer 90 patiënten deel op ongeveer 30 plaatsen over de hele wereld. De screeningsperiode van het onderzoek zal tot 28 dagen duren. Patiënten die niet voldoen aan de criteria voor deelname aan dit onderzoek kunnen in aanmerking komen voor twee herscreeningmogelijkheden (in totaal drie screenings per patiënt), afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker.

Dit onderzoek bestaat uit drie delen:

- 1 Screening om de geschiktheid van de patient voor het onderzoek te beoordelen (tot 28 dagen)
- 2 Behandeling (48 weken)
- 3 Follow-up om de gezondheid te controleren, nadat de onderzoeksbehandeling is beëindigd

Geschikte patiënten worden 1:1 gerandomiseerd om ofwel crovalimab ofwel placebo te krijgen naast hun huidige SCD-behandeling. Patiënten in beide behandelingsarmen krijgen de standaardbehandeling voor SCD volgens de richtlijnen van de behandelend arts en/of de institutionele richtlijnen, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, behandelingen die momenteel zijn goedgekeurd voor SCD in elk land dat deelneemt aan dit onderzoek.

Na voltooiing van de onderzoeksbehandeling gedurende 48 weken of, als patiënten eerder op enig moment met de onderzoeksbehandeling zijn gestopt, zullen ze 24 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling terugkeren naar de onderzoekslocatie voor een veiligheidsfollow-upbezoek. Tevens zal 46 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling een telefonische veiligheidsfollow-up worden uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksmiddelen (IMP>s) voor dit onderzoek zijn crovalimab en placebo. De eerste dosis van het onderzoeksmiddel wordt gegeven als een IV-infusie (in de ader) en duurt ongeveer 1 uur (op W1D1). Alle andere doses daarna worden gegeven als een injectie onder

de huid. Voor subcutane injectie wordt de crovalimab-oplossing onverdund gebruikt. Voor IV-infusie wordt de crovalimab-oplossing (2 ml of 340 mg (nominaal) crovalimab) verdund in 0,9 % (g/v). Patiënten in de placebogroep krijgen dezelfde hoeveelheid crovalimab via IV-infusie en onderhuidse injectie, gebaseerd op gewicht. Patiënten in dit onderzoek krijgen gedurende 48 weken crovalimab of placebo, op gewicht gebaseerd behandelingsschema: De eerste dosis van het onderzoeksmiddel (crovalimab of placebo) volgens een op gewicht gebaseerde doseringsaanpak: -1000 mg IV (60 ± 10 minuten) voor patiënten met een gewicht ≥ 40 kg tot < 100 kg en, -1500 mg IV (90 ± 10 minuten) voor patiënten met een gewicht ≥ 100 kg. Daarna krijgen ze één injectie (2 ml) onder de huid op W1D2, W2, W3 en W4. Na 5 weken zal 4-wekelijks de volgende dosis gegeven worden:: - Twee injecties van elk 2 ml (in totaal 4 ml) onder de huid voor patiënten van ≥ 40 kg tot < 100 kg en, - Drie injecties van elk 2 ml (in totaal 6 ml) onder de huid voor patiënten ≥ 100kg.

Inschatting van belasting en risico

Gepubliceerd bewijs ondersteunt verkennende onderzoeken naar complementremming bij patiënten met SCD, die mogelijk tegemoetkomen aan de on vervulde medische behoefte in deze ziekte, gebruikmakend van een mechanisme dat niet overlapt met de huidige therapieën. Crovalimab induceert een snelle en volledige remming van de route van het terminale complement door zich te richten op C5, waardoor het een geschikte kandidaat is voor verkenning van de rol van het doelcomplement bij de behandeling van SCD.

Niet-klinische bevindingen en gepubliceerd bewijs voor de veiligheid van C5-remming bij asplenische patiënten (zoals hierboven beschreven) ondersteunen het gebruik van crovalimab bij patiënten met SCD, met een voorlopig veiligheidsprofiel van crovalimab zoals beoordeeld in het klinische fase I/II-onderzoek bij PNH. Het veiligheidsrisico wordt beheersbaar geacht met selectie van de patiënt, preventie door immunisatie en gebruik van profylactische antibiotica waar geïndiceerd, monitoring van de veiligheid op de lange termijn, strenge richtlijnen voor vroegtijdige evaluatie en interventie en doorlopende maatregelen voor patiëntenvoorlichting. Daarnaast zullen vroegtijdige verplichte rapportage van schildwachtgebeurtenissen en doorlopende veiligheidsbeoordelingen zorgen voor een doorlopende risicobeoordeling van het risico en voor optimalisering van de risicobeperkende aanpak waar of, indien nodig. Daarom wordt het voor- en nadelenprofiel voor de deelnemers aan dit onderzoek aanvaardbaar geacht.

Zie de sectie 1.3.1 en 1.3.2 van het protocol: "Study rational and benefit-risk assessment" van het protocol voor meer informatie.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446AA
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Ondertekend PIF
- leeftijd ≥ 12 tot ≤ 55 jaar
- lichaamsgewicht ≥ 40 kg
- Mannelijk of vrouwelijk met bevestigde diagnose van HbSS (SCD-genotype van sikkelcelanemie) of HbS β 0 (SCD-genotype van sikkelcel bèta-nul-thalassemie)
- Twee of meer (≥ 2) tot ≤ 10 gedocumenteerde VOE*s in de 12 maanden voorafgaand aan randomisatie
- Als de patiënt gelijktijdig SCD-gerichte therapie krijgt, moet hij een stabiele dosis hebben gehad gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan inclusie in het onderzoek. Er zijn geen plannen om de dosering van de patiënten tijdens de hele duur van het onderzoek aan te passen, behalve om veiligheidsredenen.

- Als de patiënt erythropoëtine krijgt, moet deze medicatie gedurende de voorafgaande 3 maanden voorgeschreven zijn en moet de dosis gestabiliseerd zijn gedurende ten minste 3 maanden voor inclusie in het onderzoek
- Vaccinatie tegen N. meningitides serotypes A, C, W en Y
- Vaccinaties tegen H. influenza type B en S. pneumonie
- Patiënten die (gedeeltelijk of volledig) met een lokaal goedgekeurd vaccin tegen SARSCoV-2 zijn gevaccineerd, komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, 3 dagen of langer na de inoculatie
- Adequate lever- en nierfunctie
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, stemmen in om zich te onthouden of anticonceptie te gebruiken tijdens de behandelingsperiode en gedurende 46 weken (ongeveer 10,5 maanden) na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van hematopoëtische stamceltransplantatie
- Deelname aan een chronisch transfusieprogramma en/of plannen om tijdens het onderzoek een wisseltransfusie te ondergaan;
- Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid, allergische of anafylactische reacties voor een bestanddeel van het onderzoeksmiddel
- actief behandeld werden in een ander onderzoek binnen 28 dagen (of binnen vijf halfwaardetijden van dat product, welke dan langer is) voorafgaand aan het screeningsbezoek, of van plan waren aan een ander onderzoek naar geneesmiddelen deel te nemen
- Hemoglobine <6 g/dl
- Bekende of vermoede erfelijke complementdeficiëntie
- Actieve systemische bacteriële, virale of schimmelinfectie binnen 14 dagen voor de eerste toediening van het onderzoeksmiddel
- Aanwezigheid van koorts (≥ 38 graden Celsius) binnen 7 dagen voor de eerste toediening
- binnen 1 maand voor de eerste toediening van het onderzoeksmiddel zijn geïmmuniseerd met een levend, verzwakt vaccin
- Zwanger of het geven van borstvoeding, of van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 10,5 maanden na toediening van het onderzoeksmiddel
- Bekende HIV-infectie met gedocumenteerde CD4-telling < 200 cellen/microliter binnen 24 weken voorafgaand aan de screening
- Een voorgeschiedenis van N. meningitidis-infectie in de voorafgaande 6 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	14-04-2023
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Crovalimab
Generieke naam:	RO7112689

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2022-502542-28-00
EudraCT	EUCTR2020-004839-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05075824
CCMO	NL83160.056.23