

EEN GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB- ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK, FARMACODYNAMIEK EN WERKZAAMHEID VAN CROVALIMAB VOOR DE BEHANDELING VAN ACUTE ONGECOMPLICEERDE VASO- CCLUSIEVE EPISODES (VOE), BIJ PROEFPERSONEN MET SIKKELCELZIEKTE (SCD)

Gepubliceerd: 09-03-2023 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502546-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit onderzoek zal de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid 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-OMON53925

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BO42452 / Crosswalk-A

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

sikkelcelziekte / sikkelcel anemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut ongecompliceerd, Crovalimab, Sikkelcelziekte, VOE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst = veiligheid:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen
- Verandering ten opzichte van baseline in gerichte vitale functies en klinische laboratoriumtestresultaten
- Incidentie en ernst van infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheid

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetiek (PK)
- Serumconcentraties van crovalimab in de loop van de tijd
- Farmacodynamiek (PD)
- Verandering in de loop van de tijd in PD-biomarkers
- Verkennende biomarker
- Verandering in de loop van de tijd in verkennende biomarkers

2 - EEN GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN D ...

1-05-2025

Werkzaamheid:

- Tijd tot VOE-verbetering
- Tijd tot gereedheid voor ontslag
- Tijd tot ontslag uit het ziekenhuis
- Totale cumulatieve dosis opioïden (MEU/kg)
- Tijd tot stopzetting van alle parenterale opioïden
- Verandering in pijnscore bij ontslag uit het ziekenhuis (NRS: 0-10)
- Tijd tot bevestigde afname van de pijnscore van ten minste 2 punten die minimaal 6 uur aanhouden
- Percentage patiënten dat naar intensive care (ICU) moet
- Percentage patiënten dat bloedtransfusie nodig heeft
- Percentage patiënten dat ACS ontwikkelt tot dag 28
- Heropname binnen 28 dagen na ontslag van de primaire ziekenhuisopname

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie hoofdstuk 1.1, 1.2 en 1.3.1 van het protocol

De beschikbare gegevens van patiënten met SCD, in vitro en in vivo niet-klinische modellen geven aan dat complement wordt geactiveerd bij patiënten met SCD en suggereren een rol in de pathofysiologie in meerdere domeinen. Complementactivering wordt gedetecteerd bij patiënten in steady state in SCD en is ook beschreven in combinatie met VOE. In vitro en in vivo modellen van complementremming suggereren meerdere potentiële stroomafwaartse effecten van C5-remming bij patiënten met SCD, waaronder preventie van endotheelactivering door vrije heem, vermindering van de snelheid 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 de on vervulde medische behoefte bij deze ziekte kunnen aanpakken, met behulp van een mechanisme dat niet overlapt met de huidige therapieën. Crovalimab induceert een snelle en volledige remming van de terminale complementroute door zich te richten op C5, waardoor het een geschikte kandidaat is voor het verkennen van de rol van targeting complement in de behandeling van SCD.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502546-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit onderzoek zal de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid van crovalimab evalueren in vergelijking met placebo voor de behandeling van acute ongecompliceerde vaso-occlusieve episodes (VOE) bij patiënten met sikkcelziekte (SCD).

Onderzoeksopzet

Dit gerandomiseerd, multicenter, placebogecontroleerd, dubbelblind Fase Ib-onderzoek is opgezet om de veiligheid (primaire onderzoeksdoelstelling), farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid van crovalimab te evalueren in vergelijking met placebo voor de behandeling van een acute ongecompliceerde VOE bij volwassen en adolescente patiënten met SCD.

Ratio Crovalimab:Placebo = 2:1

Dit onderzoek bestaat uit drie delen:

1. Screening #1 (initiëel op polikliniek) en screening #2 (VOE-presentatie SEH) om te beoordelen of patient in aanmerking komt voor de studie
2. Behandeling/ziekenhuisopname bij pijnaanval (crisis): één enkele dosis op dag 1 en ziekenhuisopnameperiode
3. Follow-up (controle na ontslag uit het ziekenhuis) D28 en D84 op de onderzoekslocatie en telefonisch op D14, D46, D64, D168 en D322

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksmiddelen voor dit onderzoek zijn crovalimab IV en placebo IV (2:1). Patiënten in deze studie krijgen een enkele iv-dosis crovalimab of placebo volgens een op gewicht gebaseerde doseringsbenadering: ≥ 40 kg tot < 100 kg 1000 mg IV (60 $\pm$ 10 minuten) ≥ 100 kg 1500 mg IV (90 $\pm$ 10 minuten)

Inschatting van belasting en risico

Zie hoofdstuk 1.3.1 en 1.3.2 van het protocol: study rational and risk/benefit risk assessment

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

Preklinische bevindingen ondersteunen het gebruik van crovalimab bij patiënten met SCD, met een voorlopig veiligheidsprofiel van crovalimab beoordeeld in de fase I/II klinische studie bij PNH. Bovendien omvat deze fase Ib-studie bij SCD slechts een enkele dosis crovalimab en een korte duur aan blootstelling; het veiligheidsrisico wordt als beheersbaar beschouwd met patiëntenselectie, preventie door immunisatie en gebruik van profylactische antibiotica waar geïndiceerd, veiligheidsmonitoring, strikte begeleiding voor vroege evaluatie en interventie, en voortdurende maatregelen voor patiëntenvoorlichting. Bovendien zullen vroege verplichte rapportage van sentinelgebeurtenissen en doorlopende veiligheidsbeoordelingen een voortdurende beoordeling van het risico mogelijk maken en optimalisatie van de risicominimalisatiebenadering mogelijk maken waar of indien nodig.

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)

- 12-55 jaar. ≥ 40 kg tijdens de screening
- bevestigde diagnose van sikkelcelziekte (HbSS o fHbS β 0)
- Diagnose van een acute ongecompliceerde VOE gedefinieerd als een acute episode van pijn zonder andere medisch bepaalde oorzaak, waarvoor opname in een ziekenhuis en behandeling met parenterale opioïden vereist is
- Mogelijkheid om de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel binnen 12 uur na de eerste evaluatie op de SEH te krijgen
- Vaccinaties tegen Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae type B en Streptococcus pneumoniae
- adequate lever- en nierfuncties
- Hemoglobine ≥ 5 g/dl; aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{L}$
- Patiënten die sikkelceltherapie krijgen, moeten gedurende 28 dagen voorafgaand aan de VOE presentatie op een stabiele dosis zitten
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: afspraak om abstinente te blijven of anticonceptie te gebruiken

Inclusiecriteria worden verdeeld tussen een initiële screening (# 1) en VOE-screening (# 2) in het protocol. Als een eerste screening niet is gedaan, moeten alle vermelde criteria worden beoordeeld bij voe-presentatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- >10 VOE's in de afgelopen 12 maanden waarvoor een bezoek aan een medische kliniek/ zorgverlener vereist is
- VOE >48 uur voorafgaand aan de presentatie op de SEH
- Pijn atypisch voor een acute ongecompliceerde VOE of een andere alternatieve oorzaak of verklaring voor pijn.
- Bewijs van ACS; Acute pijn gerelateerd aan avasculaire necrose, lever- of milt sequestratie of priapisme

- Bewijs of groot vermoeden van een ernstige systemische infectie; Aanwezigheid van koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$)
- Transfusie binnen 3 maanden of als onderdeel van het BSC-regime voor de huidige VOE, of deelname aan een chronisch transfusieprotocol
- Presentatie met een kritieke ziekte die opname op de IC of intensive care noodzakelijk maakt.
- Voorgeschiedenis van N. meningitidis-infectie binnen 6 maanden voorafgaand aan voe-presentatie - Grote operatie en / of ziekenhuisopname om welke reden dan ook binnen 30 dagen voorafgaand aan voe-presentatie
- 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

Onderzoeksopzet

Opzet

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:	R07112689

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2023

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	CTIS2022-502546-26-00
EudraCT	EUCTR2020-004840-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04912869
CCMO	NL83161.056.23