

Een open-label onderzoek ter evaluatie van de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van CSL312 (garadacimab) bij de profylactische behandeling van hereditair angio-oedeem

Gepubliceerd: 21-04-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510777-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling van het onderzoek is het evalueren van de langetermijnveiligheid van subcutane toediening van CSL312...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54235

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CSL312-3002

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

HAE, Hereditair angio-oedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring LLC

Overige ondersteuning: Industry; CSL Behring LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSL312 (garadacimab), Dubbelblind, Fase III, Erfelijk angio-oedeem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire veiligheidseindpunt is tijdens behandeling optredende ongewenste voorvallen (treatment-emergent adverse events, TEAE*s).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn:

- qua tijd genormaliseerde aantal HAE-aanvallen
- de afname van de aanvalsfrequentie tijdens de behandelingsperiode ten opzichte van de inlooperperiode
- het qua tijd genormaliseerde aantal HAE-aanvallen dat 'on-demand' behandeling (behandeling naar behoefte) vereist
- het qua tijd genormaliseerde aantal matig ernstige en/of ernstige HAE-aanvallen

De secundaire veiligheidseindpunten zijn:

- ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s)
- overlijden
- gerelateerde TEAE*s
- TEAE*s die leiden tot stoppen met het onderzoek

- TEAE*s naar ernst
- antistoffen tegen CSL312
- laboratoriumbevindingen die zijn gemeld als ongewenste voorvallen (AE*s)
- ongewenste voorvallen van bijzonder belang (adverse events of special interest, AESI*s)

(d.w.z. trombo-embolische voorvallen (thromboembolic events, TEE*s), abnormale bloedingsvoorvallen, ernstige overgevoeligheid, inclusief anafylactische voorvallen)

- TEAE*s (alleen bij proefpersonen met non-C1-INH)

Het secundaire eindpunt voor de gemelde beoordeling van behandelingsrespons is:

- Subject Global Assessment of Response to Treatment (SGART)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de toegenome aandacht voor HAE-patiënten door de medische gemeenschap en belanghebbenden, is de last van deze ziekte zeer hoog en wordt de kwaliteit van leven nog steeds negatief beïnvloed. Erfelijk angio-oedeem heeft een negatieve invloed op het dagelijkse leven, de psychosociale gezondheid en de productiviteit van een patiënt, zowel tijdens aanvallen als tijdens perioden van remissie.

De beschikbaarheid van profylactische therapieën die de frequentie en/of ernst van aanvallen verminderen, is verbeterd. Maar er zijn beperkingen aan de behandelingsmogelijkheden, zoals een ongunstig bijwerkingenprofiel (d.w.z. verzwakte androgenen), een gebrek aan effect (d.w.z. anti-fibrinolytica), of de toedieningsfrequentie (intraveneus [IV] of subcutaan [SC] C1-INH). Bovendien zijn er momenteel geen therapieën ontwikkeld speciaal voor behandeling of preventie van HAE-aanvallen als gevolg van nC1-INH HAE. Er blijft een medische behoefte bestaan aan effectieve en veilige therapieën die de ziektelast voorkomen en verminderen, de kwaliteit van leven verbeteren en een handig

doseringsschema bieden voor patiënten met HAE.

CSL312 heeft mogelijk het potentieel om de huidige on vervulde behoeften aan te pakken als een mAb met een nieuw werkingsmechanisme dat gericht is op FXIIa, dat verhoogd is in het serum tijdens acute HAE-aanvallen in vergelijking met normale niveaus die worden waargenomen tijdens tijden van remissie [Cugno et al. 1996]. CSL312 richt zich op FXIIa om de kallikreïne-kinineroute te remmen, waardoor overmatige productie van BK, de mediator van zwelling bij HAE-aanvallen, wordt geremd. Bovendien kan de SC-wijze van toediening van CSL312 een verbeterd patiëntgemak bieden in vergelijking met andere producten die zijn geregistreerd voor het voorkomen van HAE-aanvallen.

De werkzaamheid en veiligheid van CSL312 bij patiënten met HAE is aangetoond in een fase 2-onderzoek. Deze fase 3b is bedoeld om de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn te evalueren van CSL312 200 mg wanneer het eenmaal per maand wordt toegediend gedurende ten minste 12 maanden.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510777-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling van het onderzoek is het evalueren van de langetermijnveiligheid van subcutane toediening van CSL312 bij de profylactische behandeling van proefpersonen met hereditair angio-oedeem door deficiëntie van C1-esteraseremmer (C1-INH HAE).

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid en door de proefpersoon gemelde beoordeling van behandelingsrespons op de lange termijn.

Onderzoeksopzet

In dit fase 3b-onderzoek worden de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van CSL312 (ook bekend als garadacimab) geëvalueerd bij subcutane (s.c.) toediening eenmaal per maand gedurende ten minste 12 maanden.

Deelnemers aan CSL312_3002 zijn afkomstig uit 3 groepen:

- proefpersonen die hebben deelgenomen aan onderzoek CSL312_2001
- proefpersonen die hebben deelgenomen aan onderzoek CSL312_3001
- CSL312-naïeve HAE-proefpersonen die aan geen van de twee bovengenoemde onderzoeken hebben deelgenomen

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een inlooperperiode (voor CSL312-naïeve proefpersonen), een open-label behandelingsperiode en een opvolgingsperiode. Voor CSL312-naïeve proefpersonen is er een screeningsperiode van maximaal 1 maand, gevolgd door een inlooperperiode, die minimaal 1 maand en

maximaal 2 maanden duurt.

CSL312-naïeve proefpersonen die tijdens de aanlooperperiode aan alle geschiktheidscriteria voldoen, gaan vervolgens door met de behandelingsperiode van minimaal 12 maanden. Proefpersonen die afkomstig zijn uit onderzoek CSL312_2001 of CSL312_3001, beginnen meteen met de behandelingsperiode.

Proefpersonen die het onderzoek voortijdig voltooien of beëindigen, moeten 2 maanden na het bezoek aan het einde van de behandeling langskomen in het ziekenhuis of worden telefonisch opgevolgd.

Er wordt een farmacokinetische (pharmacokinetic, PK) subgroepanalyse uitgevoerd bij volwassen CSL312-naïeve proefpersonen om de PK van CSL312 na de s.c. oplaaddosis verder te karakteriseren. Er wordt een beoogd aantal van 12 volwassen CSL312-naïeve proefpersonen opgenomen in de subgroepanalyse.

Per amendement 1, toediening van het onderzoeksmiddel ,CSL312, zal gebeuren met behulp van een auto-injector

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden ten minste 1 jaar met het CSL312 behandeld. CSL312 wordt eenmaal per maand s.c. toegediend als 1 dosis (200 mg) gedurende in totaal minimaal 12 doses (d.w.z. 12 maanden behandeling). Aan CSL312-naïeve proefpersonen wordt in de eerste maand s.c. een oplaaddosis van 400 mg (twee doses van 200 mg) toegediend en daarna eenmaal per maand 200 mg gedurende minimaal 11 maanden. Per amendement 1, toediening van het onderzoeksmiddel ,CSL312, zal gebeuren met behulp van een auto-injector., De dosis (200 mg) en de injectiefrequentie (één keer per maand) blijven hetzelfde.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de proefpersonen aan dit onderzoek duurt ten minste 12 maanden. In totaal zal de proefpersoon ongeveer 9-13 keer het ziekenhuis bezoeken. Elk bezoek duurt tussen 30 minuten en 2 uur.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een inlooperperiode (voor CSL312-naïeve proefpersonen), een open-label behandelingsperiode en een opvolgingsperiode. Voor CSL312-naïeve proefpersonen is er een screeningsperiode van maximaal 1 maand, gevolgd door een run-in periode, die minimaal 1 maand en maximaal 2 maanden duurt.

Zie pagina 16-25 van het protocol (overzicht tests en procedures) voor meer informatie.

De volgende tests en procedures zullen plaatsvinden tijdens de ziekenhuisbezoeken

- er worden vragen gesteld over de medische voorgeschiedenis, demografische gegevens en vragen over geschiktheid
- Meting van vitale functies / lichamelijk onderzoek (bijv. Bloeddruk, hartslag, temperatuur en ademhalingsfrequentie), lengte, gewicht
- Er worden bloed- en urinemonsters genomen
- Zwangerschapstest voor vrouwen die zwanger kunnen worden

Daarnaast wordt de patiënten ook gevraagd om een elektronisch dagboek (eDiary) bij te houden en vragenlijsten in te vullen.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de Investigator's Brochure en in paragraaf 6 van de patienteninformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406
US

Wetenschappelijk

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een open-label onderzoek ter evaluatie van de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid ... 5-05-2025

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen en vrouwen ≥ 12 jaar
2. Gediagnosticeerd met klinisch bevestigd C1-INH erfelijk angio-oedeem
3. ≥ 3 aanvallen ervaren gedurende de 3 maanden voorafgaand aan screening
4. Tenminste 1 maand deelgenomen aan de inlooperperiode voor (alleen van toepassing voor CSL312-naïeve proefpersonen)
5. Tenminste gemiddeld 1 HEA aanval per maand ervaren gedurende de inlooperperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gelijktijdige diagnose van een andere vorm van angio-oedeem, zoals idiopathisch of verworven angio-oedeem of recidiverend angio-oedeem geassocieerd met urticair
2. Gebruik van C1-INH-producten, androgenen, antifibrinolytica of andere geneesmiddelen met kleine moleculen voor routinematige profylaxe tegen HAE-aanvallen minimaal 2 weken voor de eerste dag van de inlooperperiode.
3. Gebruik van monoklonale antilichamen zoals lanadelumab (Takhzyro®) 3 maanden vóór de eerste dag van de inlooperperiode.
4. Vrouwelijke proefpersonen gebruiken oestrogeenbevattende orale anticonceptiva of hormoonvervangende therapie binnen 4 weken voorafgaand aan screening
5. Vrouwelijke of mannelijke proefpersonen die vruchtbaar en seksueel actief zijn, en geen aanvaardbare anticonceptie gebruiken of niet bereid zijn om een ** aanvaardbare anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na ontvangst van de laatste dosis CSL312
6. Zwanger zijn, borstvoeding geven of niet willen stoppen met borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2021
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Factor Xlla inhibitor monoclonal antibody
Generieke naam:	garadacimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2023
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: 17-03-2023
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: 06-09-2023
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: 30-10-2023

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: 17-01-2024
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	ID
CTIS	CTIS2024-510777-18-00
EudraCT	EUCTR2020-003918-12-NL
CCMO	NL77110.018.21