

EEN GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, ACTIEF GECONTROLEERD, MULTICENTER FASE III-ONDERZOEK VOOR HET EVALUEREN VAN DE WERKZAAMHEID EN DE VEILIGHEID VAN CROVALIMAB VERSUS ECULIZUMAB BIJ PATIËNTEN MET PAROXISMALE NACHTELIJKE HEMOGLOBINURIE (PNH) DIE MOMENTEEL WORDEN BEHANDELD MET COMPLEMENTREMMERS

Gepubliceerd: 19-08-2020 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506526-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van crovalimab te evalueren in vergelijking met eculizumab

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54448

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BO42161 (COMMODORE 1)

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie, PNH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F. Hoffmann- La Roche Ltd

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C5-remmer, Crovalimab, Eculizumab, Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Incidentie en ernst van bijwerkingen
2. Verandering ten opzichte van baseline in gerichte vitale functies
3. Verandering ten opzichte van baseline in gerichte klinische laboratoriumtestresultaten
4. Incidentie en ernst van reacties op de injectieplaats, infusiegerelateerd reacties, overgevoeligheid en infecties
5. Incidentie van bijwerkingen die hebben geleid tot stopzetting van het studiegeneesmiddel
6. Incidentie en ernst van klinische manifestaties van drug-target-drug complexvorming bij patiënten die overstapten op behandeling met crovalimab van behandeling met eculizumab of ravulizumab

Secundaire uitkomstmaten

1. Serumconcentratie van crovalimab of eculizumab
2. Serumconcentratie van ravulizumab
3. Prevalentie en incidentie van anti-drug antilichamen (ADA's) tegen crovalimab
4. Verandering in de tijd in farmacodynamische biomarkers
5. Verandering in de loop van de tijd in vrije C5-concentratie in crovalimab-behandeld patiënten
6. Waargenomen waarde en absolute verandering in reflecterende parameters hemolyse
7. Percentage verandering ten opzichte van baseline in LDH-niveau gemiddeld over week 21, 23 en 25 LDH-metingen
8. Percentage patiënten met transfusievermijding
9. Percentage patiënten met doorbraakhemolyse
10. Percentage patiënten met stabilisatie van hemoglobine
11. Gemiddelde verandering in vermoeidheid zoals beoordeeld door gebruik van de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) - Vermoeidheidsschaal

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) is een zeer zeldzame, verworven, klonale aandoening van de hematopoëtische stamcellen. Door een somatische

mutatie zijn de hematopoëtische cellen (en de nakomelingen van aangetaste stamcellen) deficiënt in eiwitten die betrokken zijn bij de regulatie van het complementsysteem. Deze deficiëntie leidt tot ontoereikende blokkering van het 'membrane attack complex' (MAC), waardoor intravasculaire hemolyse ontstaat. De huidige behandeling (met ravulizumab of eculizumab) voor PNH is gebaseerd op remming van C5. Circa 35-50% van de patiënten die met eculizumab wordt behandeld, heeft echter toch nog regelmatige transfusies nodig. Er bestaat dus een medische behoefte waar niet aan wordt voldaan.

Op basis van klinische gegevens, niet-klinische farmacologie en farmacodynamische (PD-)gegevens wordt verwacht dat crovalimab zal leiden tot consistente en volledige remming van complementcomponent C5, waardoor intravasculaire hemolyse bij de beoogde doseringsschema's zal worden onderdrukt. Crovalimab bindt aan een ander deel van C5 dan ravulizumab en eculizumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506526-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van crovalimab te evalueren in vergelijking met eculizumab

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicenter fase III-onderzoek naar crovalimab bij volwassen en jongvolwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar crovalimab (behandelgroep A) of eculizumab (behandelgroep B) of in behandelgroep C ingedeeld als ze jonger dan 18 jaar zijn of aan specifieke criteria voldoen. Voor deelnemers in behandelgroep A en C met een gewicht van 40-100 kg: op dag 1 wordt crovalimab intraveneus toegediend (1000 mg) en in week 1-4 wordt crovalimab wekelijks subcutaan toegediend (340 mg). Vanaf week 5 krijgen deelnemers elke 4 weken 680 mg crovalimab subcutaan. Voor deelnemers in behandelgroep A en C met een gewicht van 100 kg of meer: op dag 1 wordt crovalimab intraveneus toegediend (1500 mg) en op dag 2 wordt crovalimab subcutaan toegediend (340 mg). In week 2, 3 en 4 krijgen deelnemers wekelijks 340 mg crovalimab. Vanaf week 5 krijgen deelnemers elke 4 weken 1020 mg crovalimab subcutaan. Voor deelnemers in behandelgroep B: deelnemers krijgen eculizumab in dezelfde dosis en volgens hetzelfde schema als vóór hun deelname aan het onderzoek (elke 2 weken via een intraveneus infuus).

Inschatting van belasting en risico

De deelname aan dit onderzoek duurt minimaal:

- 52 weken voor deelnemers die crovalimab krijgen;
- 38 weken voor deelnemers die eculizumab krijgen.

Tijdens de behandelingsperiode moeten deelnemers in behandelgroep A en C in de eerste 4 weken wekelijks naar het ziekenhuis komen. In week 5 tot en met 25 moeten de deelnemers elke 2 weken naar het ziekenhuis komen. Na week 25 moeten deelnemers elke 8 weken naar het ziekenhuis komen, en daarna elke 12 weken gedurende de rest van hun deelname aan het onderzoek.

Deelnemers in behandelgroep B moeten in de eerste 4 weken wekelijks naar het ziekenhuis komen. Daarna elke 2 weken in week 5 tot en met 9 en elke 4 weken in week 10 tot en met 25. Daarna elke 12 weken.

Risico's van een behandeling met crovalimab zijn onder andere meningokokkeninfectie, overgevoeligheidsreacties van type III en infuusgerelateerde reacties.

De symptomen van deze bijwerkingen kunnen worden behandeld.

PNH-patiënten hebben levenslang behandeling nodig. In vergelijking met behandelingen met eculizumab en ravulizumab kan een behandeling met crovalimab (potentieel) de behandelingslast verlagen door een optimale ziektebeheersing. De algemene baten/risicoverhouding van behandeling met crovalimab is dus positief.

Contactpersonen

Publiek

F. Hoffmann- La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

F. Hoffmann- La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Lichaamsgewicht $\geq$ 40 kg
- Gedocumenteerde diagnose van PNH, bevestigd door hooggevoelige flowcytometrie-evaluatie van WBC's, Vaccinatie tegen Neisseria meningitidis serotypes A, C, W en Y $\geq$ 3 jaar voorafgaand aan de start van de studiebehandeling, of, indien niet eerder gedaan, vaccinatie niet later dan een week na het eerste medicijn toegediend administratie. De vaccinatie-evaluatie moet overal worden gehandhaafd de studie in overeenstemming met de meest actuele lokale richtlijnen of zorgstandaard zoals van toepassing bij patiënten met complementdeficiëntie
- Vaccinatie tegen Haemophilus influenzae type B en Streptococcus pneumoniae volgens de nationale vaccinatieaanbevelingen
- Aantal bloedplaatjes $> 30.000/mm^3$ bij screening zonder transfusieondersteuning binnen 7 dagen na laboratoriumonderzoek.
- ANC > 500 / microliter bij screening
- Voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden: overeenkomst om te blijven onthouding of anticonceptie gebruiken

Voor patiënten in gerandomiseerde armen (arm A en B)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- Gedocumenteerde behandeling met eculizumab volgens de goedgekeurde dosering aanbevolen voor PNH en voltooiing van minimaal 24 weken behandeling voorafgaand aan dag 1

- Lactaatdehydrogenase (LDH) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ bij screening
- Voor patiënten in niet-gerandomiseerde arm (arm C)
- Leeftijd <18 jaar, momenteel behandeld met eculizumab OF
 - Momenteel behandeld met ravulizumab OR
 - Momenteel behandeld met eculizumab in hogere dan goedgekeurde doses OF
 - Patiënten met bekend C5-polymorfisme en slecht gecontroleerde hemolyse door eculizumab of ravulizumab
 - Volwassen patiënten die momenteel worden behandeld met goedgekeurde doses eculizumab
- LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige ongewenste vasculaire gebeurtenis binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van het geneesmiddel (dag 1)
 - Geschiedenis van allogene beenmergtransplantatie,
 - Neisseria meningitidis-infectie binnen 6 maanden voorafgaand aan screening en tot de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
 - Geschiedenis van myelodysplastisch syndroom met Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) prognostische risicocategorieën van gemiddeld, hoog en zeer hoog
 - Zwanger of borstvoeding gevend, of van plan om tijdens de zwangerschap zwanger te worden
- de studie of binnen 46 weken (ongeveer 10,5 maand) na de laatste dosis crovalimab, of 3 maanden na de laatste dosis eculizumab (of langer indien vereist door het lokale productlabel
- Gelijktijdige ziekte, behandeling, procedure of operatie of afwijking in klinische laboratoriumtests die de uitvoering van het onderzoek zouden kunnen verstoren, een bijkomend risico voor de patiënt kunnen opleveren of, naar de mening van de onderzoeker, de veilige deelname van de patiënt zouden uitsluiten in en voltooiing van de studie
 - Splenectomie ≤ 6 maanden voorafgaand aan screening
 - Positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen bij screening
 - Positief voor antilichaam tegen hepatitis C-virus bij screening bevestigd door detecteerbaar HCV-RNA
 - Geschiedenis van of voortdurende cryoglobulinemie bij screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-08-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Crovalimab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Soliris
Generieke naam:	Eculizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2024
Soort:	Amendement
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	CTIS2023-506526-37-00
EudraCT	EUCTR2020-000597-26-NL
CCMO	NL74836.056.20