

EEN OPEN-LABEL, EENARMIG FASE 2-ONDERZOEK OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN BIOLOGISCHE ACTIVITEIT TE BEOORDELEN VAN PEGCETACOPLAN BIJ PEDIATRISCHE PATIËNTEN MET PAROXYSMALE NACHTELIJKE HEMOGLOBINURIE

Gepubliceerd: 11-07-2022 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

De doelstellingen van de studie zijn de beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid, de farmacokinetiek en de biologische activiteit (met inbegrip van de werkzaamheid en de farmacodynamiek van meerdere subcutane doses pegcetacoplan bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hemolyses en aanverwante aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54475

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APL2

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen

Synoniemen aandoening

PNH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Apellis

Overige ondersteuning: opdrachtgever

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH), Pegcetacoplan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstellingen van deze studie zijn:

- Het bepalen van de farmacokinetiek van pegcetacoplan bij adolescenten met PNH
- Het evalueren van de werkzaamheid van pegcetacoplan op basis van Hb-spiegel, LDH-spiegel en ARC
- Het beoordelen van de veiligheid van pegcetacoplan zoals gemeten door de incidentie en ernst van treatment-emergent adverse events (TEAE's), inclusief bacteriële infecties

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- Het beoordelen van de farmacodynamiek en biologische activiteit van pegcetacoplan zoals gemeten door effecten op complementspiegels, C3 depositie op RBC's, en klonale distributie van PNH RBC's
- Beoordelen van de werkzaamheid van pegcetacoplan aan de hand van de effecten op de transfusiebehoefte en episoden van doorbraakhemolyse.
- Beoordelen van het effect van pegcetacoplan op de gezondheidsgerelateerde

kwaliteit van leven (HROOL) zoals gemeten door FACIT-Fatigue en PedsQL General
2 - EEN OPEN-LABEL, EENARMIG FASE 2-ONDERZOEK OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN B ...

3-05-2025

Well-Being Scale.

- Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van pegcetacoplan op lange termijn
- Beoordelen van de veiligheid van pegcetacoplan zoals gemeten door het optreden van trombo-embolische voorvallen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie is een verworven, zeldzame, klonale, niet-kwaadaardige hematologische ziekte die wordt gekenmerkt door complement-gemedieerde hemolyse van rode bloedcellen (RBC's), met of zonder hemoglobinurie, een verhoogde gevoeligheid voor trombotische episoden en/of een zekere mate van beenmergdisfunctie. Het begin van PNH is vaak sluipend. Hoewel er spontane remissies zijn gemeld, is het verloop van de ziekte over het algemeen chronisch progressief.

Het is al vele jaren bekend dat PNH wordt veroorzaakt door complement-gemedieerde lysis van erythrocytenklonen die geen functionele CD55 en CD59 op hun oppervlak hebben om hen tegen dit proces te beschermen. Als zodanig zijn deze erythrocyten bijzonder gevoelig voor het membraan-aanvalscomplex (MAC) en er is aangetoond dat zij gemakkelijk lyseren in aanwezigheid van complementactivering.

Elke therapie die de vorming van MAC en de daaruit voortvloeiende intravasculaire hemolyse (IVH) effectief remt, zal naar verwachting een plausibele kandidaat-behandeling voor PNH zijn. Eculizumab is een monoklonaal anti-C5 antilichaam dat de vorming van het MAC remt, en behandeling met eculizumab is goedgekeurd voor de behandeling van deze ernstige aandoening. De remming van de MAC-vorming blijkt echter niet voldoende te zijn om de ziekte volledig onder controle te krijgen, aangezien veel PNH-patiënten die met eculizumab worden behandeld nog steeds bloedarmoede hebben, waarbij slechts ongeveer 13% van de patiënten als volledig responder wordt geclassificeerd (d.w.z. transfusie-onafhankelijk en normale hemoglobinespiegels [Hb] bereikt). De meeste patiënten (53%) werden geclassificeerd als partiële responders met verminderde transfusiebehoeften en verlaagd lactaatdehydrogenase (LDH), en 33% van de patiënten waren slechte responders, met onveranderde transfusiebehoeften en aanhoudende symptomen (DeZern et al. 2013). Pegcetacoplan wordt ontwikkeld om in deze on vervulde behoefte te voorzien.

Recente studies hebben gesuggereerd dat significante opsonisatie van PNH-erythrocyten door C3-fragmenten wordt waargenomen bij patiënten die met eculizumab worden behandeld. Aangenomen wordt dat deze opsonisatie de verwijdering van erythrocyten door de milt en de lever veroorzaakt, wat resulteert in extravasculaire hemolyse (EVH). Bewijs voor C3b-gemedieerde EVH werd waargenomen bij 3 patiënten die een "suboptimale hematologische respons [op eculizumab] en massale C3 RBC-binding" vertoonden met gebruikmaking van ⁵¹Cr-gelabelde RBC's.

Hoewel deze patiënten nog steeds eculizumab kregen en normale LDH-spiegels hadden, vertoonden zij een duidelijk verminderde halfwaardetijd van RBC's (10, 11 en 13 dagen, met een normaal bereik van 25 tot 35 dagen) en overtollige aantallen op afbeeldingen van de milt en lever (Risitano et al. 2009).

Daarentegen wordt C3b-opsonisatie van RBC's niet waargenomen bij PNH-patiënten die niet met eculizumab zijn behandeld, vermoedelijk omdat RBC's bij deze patiënten snel worden gelyseerd door MAC (Risitano et al. 2009). EVH kan aanzienlijk zijn in een subgroep van met eculizumab behandelde PNH-patiënten en wordt beschouwd als de belangrijkste oorzaak van het uitblijven van een volledige respons op eculizumab bij de meeste patiënten.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van de studie zijn de beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid, de farmacokinetiek en de biologische activiteit (met inbegrip van de werkzaamheid en de farmacodynamiek van meerdere subcutane doses pegcetacoplan bij pediatrische patiënten met PNH).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, single-arm, multicenter onderzoek naar pegcetacoplan bij pediatrische PNH-patie*nten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar. De patie*nten moeten anemie hebben als gevolg van PNH en mogen geen behandeling met complementremmers krijgen (nai*eve patie*nten) of een goedgekeurde complementremmer krijgen (switch patie*nten), zoals hieronder beschreven. Er zullen ten minste 12 patie*nten worden ingeschreven, van wie ten minste 6 nai*eve patie*nten. De studie bestaat uit een screeningperiode van 4 weken, gevolgd door een behandelingsperiode van 16 weken. Tussen de screening- en behandelingsperioden zullen de patie*nten een extra 4 weken durende inlooperperiode hebben, gedurende welke zij zowel hun huidige complementremmer als pegcetacoplan zullen krijgen. Proefpersonen die op enig moment tijdens de studie stoppen met pegcetacoplan, ook na afloop van de 16 weken durende behandelingsperiode, zullen deelnemen aan een 8 weken durende veiligheidsfollow-up periode. De dosis bedraagt 1080 mg tweemaal per week voor personen die ten minste 50 kg wegen. Proefpersonen die ten minste 35 kg maar minder dan 50 kg wegen, zullen tweemaal per week pegcetacoplan krijgen, met een eerste dosis van 648 mg en vervolgens 810 mg voor elke volgende dosis. Proefpersonen die ten minste 20 kg maar minder dan 35 kg wegen, zullen tweemaal

per week pegcetacoplan krijgen, met de eerste 2 doses van 540 mg en vervolgens 648 mg voor elke volgende dosis. Na aanvang van de monotherapie met pegcetacoplan, zal LDH worden gecontroleerd als onderdeel van de geplande beoordelingen bij de geplande kliniekbezoeken. Indien LDH $>2 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) is, moet een dosisverhoging worden gestart. Om het doseringsschema voor toekomstige proefpersonen te bevestigen of aan te passen, zullen de waargenomen blootstelling en PD-gegevens worden geëvalueerd ten opzichte van de voorspellingen op basis van het model voor volwassenen zodra ten minste 1 maand gegevens beschikbaar zijn voor ten minste 3 proefpersonen. Bovendien zal het model worden bijgewerkt om de nieuwe pediatrische gegevens erin op te nemen. Als de waargenomen blootstellingen bij de eerste drie proefpersonen niet overeenkomen met de modelvoorspellingen voor volwassenen, zal het bijgewerkte model, met de gecombineerde pediatrische en volwassen gegevens, worden gebruikt om een nieuw doseringsschema te bepalen. Het model zal verder worden bijgewerkt wanneer aanvullende gegevens beschikbaar komen en zal worden gebruikt om het doseringsschema voor toekomstige proefpersonen te blijven bevestigen of aanpassen. Veiligheid (ongewenste voorvallen [AEs], waaronder bacteriële infecties) zal gedurende de studie worden beoordeeld. Bloed- en urinemonsters zullen worden verzameld voor veiligheidsbeoordelingen en voor de beoordeling van pegcetacoplan PK en PD.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie protocol schema van onderzoeksprocedures, tabel 1 (switchpatiënt) en tabel 2 (naïeve patiënt)

Inschatting van belasting en risico

Zie PIF en D10

Contactpersonen

Publiek

Apellis

5th Avenue 100
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Apellis

5th Avenue 100
Waltham MA 02451
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Tussen 12 en 17 jaar oud, inclusief, op het moment van inclusie in de studie. 2. Een diagnose van PNH, bevestigd door hoog-gevoelige flowcytometrie (granulocyten- of monocytenkloon >10%). 3. Een naïeve patie*nt of een "switch"-patie*nt zijn, zoals hieronder gedefinieerd. a. Een naïeve patie*nt moet: i. momenteel geen goedgekeurde complementremmer krijgen, en geen complementremmer hebben gekregen binnen ten minste 5 halfwaardetijden van dat geneesmiddel vo*o*r het starten van pegcetacoplan ii. Aanwijzingen hebben voor een hemolytische anemie op basis van een hemoglobinegehalte lager dan de ondergrens van de normaalwaarde (LLN), en LDH >1,5 × ULN. b. Een switch patie*nt moet: i. momenteel behandeld worden met een goedgekeurde complementremmer, en de dosis van die remmer moet gedurende ten minste 5 halfwaardetijden van dat geneesmiddel stabiel zijn geweest ii. Aanwijzingen hebben voor anemie op basis van een hemoglobinegehalte lager dan de LLN. iii. ARC >ULN hebben. 4. Aantal bloedplaatjes >75.000/mm³. 5. Absolute neutrofielen aantal >1000/mm³. 6. Lichaamsgewicht minstens 20 kg. 7. Een body mass index (BMI) hebben die lager is dan het 95e percentiel voor hun leeftijd. 8. U mag de volgende medicijnen niet gebruiken, of u moet een stabiel regime volgen gedurende ten minste de minimumperiode die hieronder wordt aangegeven, voorafgaand aan het eerste screeningsbezoek, zonder dat er veranderingen in het regime worden verwacht in de loop van het onderzoek: a. Erytropoe*tine: 8 weken b. Systemische corticosteroi*den: 4 weken c. Immunosuppressiva (andere dan steroi*den): 8 weken d. Vitamine K-antagonisten (bv. warfarine): 4 weken, met een stabiele internationale genormaliseerde ratio (INR) gedurende die periode

6 - EEN OPEN-LABEL, EENARMIG FASE 2-ONDERZOEK OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN B ...

3-05-2025

e. IJzersupplementen, vitamine B12 of foliumzuur: 4 weken. f. laag-moleculairgewicht heparine of directe orale anticoagulantia (DOAC's): 4 weken.

9. Vaccinaties hebben ontvangen tegen *Neisseria meningitidis* (type A, C, W, Y en B), *Streptococcus pneumoniae*, en *Haemophilus influenzae* (type B) voorafgaand aan de dosering op Dag 1, of ermee instemmen vaccinaties te ontvangen binnen 14 dagen na aanvang van de behandeling met pegcetacoplan. Vaccinatie is verplicht, tenzij er gedocumenteerd bewijs is van titers binnen aanvaardbare lokale grenzen, of gedocumenteerd bewijs van non-respons op vaccinatie op basis van titers. Proefpersonen die vaccinaties krijgen na het starten van pegcetacoplan moeten bereid zijn profylactische antibiotica te nemen vanaf de eerste dag van de behandeling met pegcetacoplan tot ten minste 2 weken na de vaccinatie zoals beschreven in rubriek 8.2.1.

10. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve bloedzwangerschapstest hebben bij de screening (en een negatieve urinezwangerschapstest op dag 1) en moeten ermee instemmen onthouding toe te passen of een andere door het protocol bepaalde anticonceptiemethode te gebruiken, zoals beschreven in rubriek 10.3.5.1, vanaf de screening tot ten minste 90 dagen na ontvangst van de laatste dosis pegcetacoplan.

11. Mannelijke proefpersonen die geslachtsrijp zijn geworden, moeten ermee instemmen om vanaf de screening tot ten minste 90 dagen na de ontvangst van de laatste dosis pegcetacoplan onthouding van sperma te gebruiken of een andere, door het protocol bepaalde anticonceptiemethode toe te passen, zoals beschreven in rubriek 10.3.5.1.

12. Bereid en in staat zijn om pegcetacoplan zelf toe te dienen of een verzorger hebben die bereid en in staat is om dit te doen.

13. De proefpersoon of zijn wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger moet bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in paragraaf 12.1.2, met inbegrip van de naleving van de vereisten en beperkingen die in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol zijn vermeld. In voorkomend geval moet de proefpersoon ook zijn toestemming geven voor deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende of vermoede erfelijke fructose-intolerantie (HFI).
2. Actieve bacteriële infectie die niet is opgelost binnen ten minste 1 week vóór de eerste dosis pegcetacoplan.
3. Erfelijke complementdeficiëntie.
4. Voorgeschiedenis van beenmergtransplantatie.
5. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van overgevoeligheid of idiosyncratische reactie op verbindingen in verband met de formulering of SC-toediening van pegcetacoplan.
6. Deelname aan een ander experimenteel geneesmiddelenonderzoek of blootstelling aan een ander experimenteel middel, apparaat of procedure binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) na de laatste dosis van

een experimenteel middel voorafgaand aan de screeningsperiode.

7. Zwanger willen worden tijdens de deelname aan het onderzoek, of borstvoeding geven.

8. Voorgeschiedenis van meningokokkenziekte.

9. Onvermogen om mee te werken, of een aandoening die de proefpersoon naar de mening van de onderzoeker ongeschikt maakt voor het onderzoek of die de uitkomst van het onderzoek zou kunnen beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2022
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	pegcetacoplan
Generieke naam:	pegcetacoplan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2020-001350-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04901936
CCMO	NL78739.091.22