

Een fase 3-studie van het hepcidine-mimeticum rusfertide (PTG-300) bij patiënten met polycythaemia vera

Gepubliceerd: 23-07-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509750-58-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In deze studie bekijken we hoe veilig het nieuwe geneesmiddel rusfertide is voor de behandeling van Polycythemia vera. En hoe...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53847

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PTG-300-11

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Polycythaemia vera, ziekte van Vaquez-Osler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Protagonist Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Protagonist Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Polycythaemia vera, PTG-300, PV, Rusfertide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage proefpersonen dat een respons bereikte vanaf week 20 tot en met week 32 (inclusief) die rusfertide kregen in vergelijking met placebo. Een respons wordt gedefinieerd als afwezigheid van geschiktheid voor flebotomie.

Geschiktheid voor aderlaten wordt gedefinieerd als:

- een bevestigde hematocriet $\geq 45\%$ en die ten minste 3% hoger is dan de baseline hematocriet (waarde direct voorafgaand aan randomisatie in week 0); bevestiging vereist binnen 1 tot 7 dagen,
- of
- een hematocriet $\geq 48\%$.

Voor het primaire eindpunt zullen hematocrietwaarden van het lokale laboratorium van elke klinische locatie worden gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

1. Gemiddeld aantal aderlaten tussen week 0 tot en met week 32 ^{**}(inclusief).
2. Percentage proefpersonen met alle hematocrietwaarden $< 45\%$ tussen week 0 tot en met week 32 (inclusief). Een enkele voorbijgaande hematocrietwaarde $\geq 45\%$ is toegestaan. Voor dit eindpunt zullen hematocrietwaarden van het lokale laboratorium van elke klinische locatie worden gebruikt.

3. Gemiddelde verandering vanaf baseline in totale vermoeidheidsscore op basis van Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) Short Form

8a in week 32.

4. Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in totale score op basis van Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v4.0 in week 32. De wekelijkse totale symptoomscore in week 32 wordt berekend door het gemiddelde te nemen van de dagelijkse totale symptoomscores over een interval van 7 dagen tijdens de week onmiddellijk voorafgaand aan week 32 (inclusief).

Andere secundaire eindpunten:

Deel 1a - Week 0 tot en met week 32 (inclusief):

Vergelijking van rusfertide met placebo tijdens gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, add-on parallele fase

- Mediane tijd tot eerste hematocriet $\geq 45\%$ na randomisatie.
- Percentage proefpersonen met ten minste één hematocriet $\geq 48\%$.
- Percentage proefpersonen dat niet in aanmerking komt voor aderlating.
- Gemiddelde verandering vanaf baseline bij elke geplande beoordeling in individuele vragen en de totale vermoeidheidsscore op basis van PROMIS Short Form 8a.
- Gemiddelde verandering vanaf baseline bij elke geplande beoordeling in individuele symptoomscore en de totale score op basis van MFSAF v4.0.
- Percentage proefpersonen met een baselinescore ≥ 2 die op basis van MFSAF v4.0 ten minste een 2-punts verandering in ergste vermoeidheid hebben bij elke geplande beoordeling.
- Percentage proefpersonen met een baselinescore ≥ 2 die bij elke geplande beoordeling op basis van MFSAF v4.0 een verandering van ten minste 2 punten in

de ergste jeuk hebben.

- Gemiddelde verandering vanaf baseline bij elke geplande beoordeling in individuele symptoomscore en de totale score op basis van MPN-SAF TSS 10.
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in Patient Global Impression of Severity (PGI-S) bij elke geplande beoordeling.
- Percentage proefpersonen met ten minste één eenheid verbetering in de PGI-S vanaf baseline, dwz een afname van ≥ 1 punt in de PGI-S, bijv. een verandering van "Gemiddeld (2)" naar "Gematigd (1)" of "Mild (1)" tot "Geen (0)" bij elk gepland bezoek.
- Percentage proefpersonen met een beoordeling op de Patient Global Impression of change (PGI-C) van ofwel "veel beter" of "een beetje beter" bij elke geplande beoordeling.
- Gemiddelde PGI-C bij elke geplande beoordeling.
- Gemiddelde verandering vanaf baseline in de individuele domeinscores en de totaal EORTC QLQ-C30-score bij week 32.

Delen 1a + 1b: week 0 tot en met week 52

- Percentage proefpersonen dat oorspronkelijk was gerandomiseerd naar rusfertide en dat gedurende 52 weken niet in aanmerking kwam voor aderlating (duurzame respons).
- Mediane tijd tot eerste bevestigde hematocriet $\geq 45\%$ tijdens deel 1b met uitzondering van deel 1a.
- Mediane tijd tot eerste flebotomie tijdens deel 1b met uitzondering van deel 1a.

Veiligheid:

Deel 1a + Deel 1b + Deel 2: Week 0 tot en met week 156

- De frequentieverdeling zal worden gepresenteerd voor op de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), ernstige TEAE's en AE's of special interest (AESI).
- Klinische veiligheidslaboratoriumtests, lichamelijk onderzoek, vitale functies (hartslag, systolische en diastolische bloeddruk, ademhalingsfrequentie) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) bevindingen zullen worden samengevat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Polycythaemia Vera is een bloedziekte waarbij patiënten te veel rode bloedcellen aanmaken. Patiënten lopen een verhoogd risico op bloedstolsels, beroertes en hartaanvallen, omdat ze te veel rode bloedcellen hebben. Behandeling van Polycythaemia Vera steeft erna om de rode bloedcellen op een veilig niveau te houden. Hematocriet is de routinematige bloedtest die wordt gebruikt om het aantal rode bloedcellen te controleren en Polycythemia Vera onder controle te houden.

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of het onderzoeksgeneesmiddel rusfertide veilig en effectief is voor de behandeling van Polycythemia Vera. Rusfertide (ook bekend als PTG-300) is een experimenteel onderzoeksgeneesmiddel dat het ijzergehalte in het bloed verlaagt. Ijzer is nodig voor de aanmaak van rode bloedcellen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509750-58-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In deze studie bekijken we hoe veilig het nieuwe geneesmiddel rusfertide is voor de behandeling van Polycythemia vera. En hoe goed het werkt.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-studie bij personen met polycythaemia vera, die bestaat uit 5 fasen: screening, behandeling (deel 1a, 1b en 2) en veiligheidsopvolging.

Behandeling deel 1a:

Tijdens deel 1a behandelen we de patiënt gedurende 32 weken eenmaal per week met onderzoeksgeneesmiddel of placebo.

Voor deel 1a hebben we 2 groepen:

- Groep 1. De mensen in deze groep krijgen het onderzoeksgeneesmiddel. De aanvangsdosis van het onderzoeksgeneesmiddel is 20 mg per week en de dosis kan indien nodig worden aangepast door het personeel van het onderzoekscentrum om het hematocriet van de patiënt onder controle te houden.
- Groep 2. De mensen in deze groep krijgen een placebo (een 'nepmedicijn'). Een loting bepaalt welke behandeling (studiemedicatie of placebo) de patiënt krijgt. De patiënt heeft 50% kans (1 op 2) om het onderzoeksgeneesmiddel te krijgen en 50% (1 op 2 kans) om placebo te krijgen. De patiënt en de onderzoeker weten niet in welke groep de patiënt zit. Maar als het belangrijk is voor de gezondheid van de patiënt, kan dit worden opgezocht.

Behandeling Deel 1b: Als de patiënt deel 1a voltooit, gaat hij/zij verder in deel 1b, waarin hij/zij gedurende 20 weken eenmaal per week met het onderzoeksgeneesmiddel wordt behandeld. Deel 1b is open label, wat betekent dat zowel de patiënt als de onderzoeker weten dat de patiënt het onderzoeksgeneesmiddel krijgt en welke dosis de patiënt krijgt.

- Deel 2: langdurige verlenging met 2 jaar weken waarin alle proefpersonen die deel 1b voltooien, het onderzoeksgeneesmiddel eenmaal per week, tweemaal per week of eenmaal per twee weken zullen blijven ontvangen.

Veiligheidsfollow-up na behandeling

Deelnemers die het onderzoek afmaken of het onderzoek vroegtijdig verlaten zullen ongeveer 4 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel een follow-up ondergaan om de veiligheid te evalueren.

Daarnaast worden deelnemers ongeveer 6 en 12 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gecontacteerd (bijv. telefonisch) om te bepalen of er nieuwe kankers ontwikkeld zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rusfertide (ook bekend als PTG-300) is een experimenteel onderzoeksgeneesmiddel dat het ijzergehalte in het bloed verlaagt. Ijzer is nodig voor de aanmaak van rode bloedcellen.

Inschatting van belasting en risico

Last: tijdens het onderzoek moet de patiënt de onderzoekslocatie bezoeken. De

proefpersonen krijgen het onderzoeksgeneesmiddel (of alleen placebo fase 1a) via een subcutane injectie. Er zal een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, vitale functies, miltgrootte (MRI of echografie), hartactiviteit en ritme worden beoordeeld en bloed en urine worden verzameld. Verder moet de patiënt vragenlijsten invullen die confronterend kunnen zijn.

risico's: het onderzoeksgeneesmiddel kan bijwerkingen veroorzaken

voordeel: Het onderzoeksgeneesmiddel kan de controle over Polycythaemia Vera verbeteren, maar dat is niet zeker. Polycythaemia Vera kan op elk moment tijdens dit onderzoek terugkomen of verergeren.

Contactpersonen

Publiek

Protagonist Therapeutics, Inc.

Gateway Boulevard 707, Suite 140
Newark, CA 94560-1160
US

Wetenschappelijk

Protagonist Therapeutics, Inc.

Gateway Boulevard 707, Suite 140
Newark, CA 94560-1160
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria: Proefpersonen moeten voldoen aan ALLE volgende inclusiecriteria:

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar (of de voor het land specifieke minimumleeftijd voor toestemming indien >18) of ouder.
2. De proefpersoon begrijpt de studieprocedures, is bereid en in staat om aan de studievereisten te voldoen en stemt in met deelname aan de studie door schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
3. Voldoen aan de herziene criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) uit 2016 voor de diagnose polycythaemia vera.
4. Flebotomie vereisen, gedefinieerd als ALLE volgende:
 - a. Ten minste 3 flebotomieën wegens onvoldoende hematocrietcontrole in de 28 weken vóór randomisatie of ten minste 5 flebotomieën wegens onvoldoende hematocrietcontrole in 1 jaar vóór randomisatie, en
 - b. Laatste flebotomie wegens onvoldoende hematocrietcontrole binnen de 3 maanden vóór randomisatie, en
 - c. Geen flebotomie binnen 6 dagen vóór randomisatie.Opmerking: Flebotomieën die binnen een periode van 8 dagen worden uitgevoerd, worden als één flebotomie geteld.
5. CBC-waarden vlak voor randomisatie:
 - a. Hematocrietgehalte <45%,
 - b. WBC 4.000/μl tot en met 20.000/μl en
 - c. Bloedplaatjes 100.000/μl tot en met 1.000.000/μl.
6. Performance status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0, 1 of 2.
7. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP, Women Of ChildBearing Potential) stemmen in met het gebruik van medisch aanvaardbare anticonceptie (jaarlijks faalpercentage <1%) tijdens de studie en gedurende 30 dagen na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel (Bijlage 2).
8. Een vrouwelijke proefpersoon moet ermee instemmen geen eicellen (oöcyten) af te staan voor doeleinden van kunstmatige voortplanting tijdens de studie en gedurende een periode van 30 dagen na ontvangst van de laatste dosis studiemedicatie.
9. Mannen met partners die kinderen kunnen krijgen, stemmen ermee in om medisch aanvaardbare anticonceptie te gebruiken (jaarlijks faalpercentage <1%) tijdens de studie en gedurende 90 dagen na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel (Bijlage 2). Daarnaast moeten mannen een condoom gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis studiegeneesmiddel, ongeacht of de partner kinderen kan krijgen.
10. Een mannelijke proefpersoon moet ermee instemmen geen sperma af te staan

voor voortplantingsdoeleinden tijdens de studie en gedurende ten minste 90 dagen na ontvangst van de laatste dosis.

11. Proefpersonen die bij randomisatie cytoreductieve therapie ondergaan, moeten een stabiel PV-therapieregime volgen als volgt:

- a. Hydroxyurea - ten minste 2 maanden
- b. JAK-remmer - ten minste 2 maanden
- c. Interferon - ten minste 6 maanden

Opmerking: Een "stabiel doseringsregime" van cytoreductieve therapie betekent niet een ongewijzigde dosisregime. Tijdelijke aanpassingen in het doseringsschema of tijdelijke stopzetting van de dosering zijn toegestaan.

Echter, de totale wekelijkse dosis hydroxyurea en JAK-remmer of totaal maandelijks dosis interferon mag bij randomisatie niet hoger zijn dan de dosis aan het begin van de pre-randomisatie observatieperiode. De pre-randomisatie observatieperiode is 2 maanden voor hydroxyurea en JAK-remmer en 6 maanden voor interferon.

12. Proefpersonen die bij randomisatie alleen met flebotomie werden behandeld, moeten gestopt zijn met:

- a. Hydroxyurea ten minste 2 maanden vóór screening
- b. JAK-remmer ten minste 2 maanden vóór screening
- c. Interferon ten minste 6 maanden vóór screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria: Proefpersonen mogen niet voldoen aan EEN OF MEER van de volgende exclusiecriteria om te worden ingeschreven:

1. Klinisch betekenisvolle laboratoriumafwijkingen bij de screening, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:

- a. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <15 ml/min/1,73 m²
- b. Alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $\geq 2,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN, Upper Limit of Normal)
- c. Totale bilirubine $>1,5 \times$ ULN.

Opmerking: Screeningslaboratoriumtests met abnormale resultaten (indien de onderzoeker van mening is dat deze van voorbijgaande aard zijn en niet in overeenstemming met de klinische toestand van de proefpersoon) kunnen binnen het screeningvenster worden herhaald om de abnormale resultaten te bevestigen.

Als de resultaten binnen de screeningperiode weer binnen de voor het protocol aanvaardbare grenzen komen, mag de proefpersoon aan de studie deelnemen.

Gebruik lokale laboratoria voor CBC en gebruik centrale laboratoria voor alle andere laboratoriumtesten om in aanmerking te komen.

2. Proefpersonen die flebotomie nodig hebben bij hematocrietwaarden lager dan 45%.

3. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

4. Klinisch significante trombose (bijv. diepe veneuze trombose of veneuze

- trombose van de milt) binnen 2 maanden voorafgaand aan randomisatie.
5. Actieve of chronische bloeding binnen 2 maanden voorafgaand aan randomisatie.
6. Voldoet aan de criteria voor post-polycythaemia vera myelofibrose zoals gedefinieerd door de International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT).
7. Elke infectie waarvoor systemische therapie nodig is binnen 1 maand na toediening, behalve hiv onder controle, hepatitis B en hepatitis C. Profylactische therapieën zijn toegestaan.
8. Een ernstige of instabiele medische aandoening (bijv. HIV infectie die slecht onder controle is) of een ongecontroleerde psychiatrische toestand, zoals beoordeeld door de onderzoeker, die het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan de studie zou aantasten.
9. Grote chirurgische ingreep binnen 2 maanden voorafgaand aan randomisatie, tenzij de proefpersoon volledig van de operatie hersteld is, of geplande grote electieve chirurgie tijdens de studie.
10. Voorgeschiedenis van invasieve maligniteiten in de laatste 5 jaar, met uitzondering van
- a. gelokaliseerde genezen kanker (bijv. prostaatkanker en baarmoederhalskanker)
 - b. gelokaliseerde, plaatselijk genezen of stadium 1 plaveiselcelcarcinoom van de huid, basaalcelcarcinoom van de huid of plaatselijk melanoom van de huid.
11. Proefpersoon met plaatselijke of stadium 1 plaveiselcelcarcinoom van de huid, plaatselijke of stadium 1 basaalcelcarcinoom van de huid of plaatselijk melanoom van de huid dat tijdens het vereiste dermatologisch onderzoek bij de screening geïdentificeerd wordt, tenzij de kanker adequaat behandeld (d.w.z. behandeling waarvan wordt verwacht dat het curatief is, zoals een Mohs-operatie) wordt vóór randomisatie. Opmerking: Verdachte laesies moeten worden gebiopteerd en de resultaten moeten beschikbaar zijn vóór randomisatie.
12. Proefpersonen met een actieve alcohol- of drugsverslaving die hun vermogen om aan de studievereisten te voldoen in de weg zou staan.
13. Proefpersonen die niet ten minste 4 dagen Myelofibrosis Symptom Assessment Form versie 4.0 (MFSAF v4.0) beoordelingen hebben voltooid binnen 1 week voorafgaand aan randomisatie.
14. Ontvangst van een studiemiddel binnen 2 maanden of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke periode het langst is, voorafgaand aan randomisatie.
15. Binnen 7 maanden voorafgaand aan screening busulfan, pipobroman of fosfor ontvangen.
16. Proefpersonen met overgevoeligheid voor rusfertide of een van de andere hulpstoffen of placebo.
17. Proefpersonen met een laesie of massa gedetecteerd door lichamelijk onderzoek of beeldvorming tijdens screening die verdacht is op maligniteit, tenzij geëvalueerd en beoordeeld als niet kwaadaardig.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rusfertide
Generieke naam:	Rusfertide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

CTIS

ID

CTIS2023-509750-58-00

Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-004732-29-NL

NCT05210790

NL80653.100.22