

ForPatients

by Roche

paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) Paroxysmale nächtliche
Hämoglobinurie Gesunde Freiwillige

Eine klinische Studie, mit der untersucht wird, wie sicher Crovalimab in verschiedenen Dosierungen ist und wie gut es wirkt, um bestimmte Anzeichen einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zu reduzieren

Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO7112689 in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Trial Status

Aktiv, keine Rekrutierung

Trial Runs In

7 Countries

Trial Identifier

NCT03157635 2023-506287-14-00
BP39144

Die Informationen stammen direkt von Websites öffentlicher Register wie ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com usw. und wurden nicht modifiziert.

Official Title:

An adaptive phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7112689 in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

Trial Summary:

This is a Phase I/II, first-in-human study consisting of four sequential parts and an open-label extension (OLE). The safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of single doses of crovalimab will be evaluated in healthy volunteers (HV) during part 1. The safety, tolerability, PK and PD of multiple doses of crovalimab will be evaluated in participants with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in parts 2, 3, 4, and OLE of the study. Efficacy of crovalimab will be evaluated in Parts 2, 3, and 4.

Hoffmann-La Roche

Sponsor

Phase 1/Phase 2

Phase

NCT03157635 2023-506287-14-00 BP39144

Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender
All

Age
18 Years & # 75 Years

Healthy Volunteers
Accepts Healthy Volunteers

1. Warum ist die klinische Studie COMPOSER erforderlich?

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene genetische Blutkrankheit. Sie führt zum Abbau von roten Blutkörperchen (einer Hämolyse), was niedrige Hämoglobinwerte (Anämie) verursacht. Dies kann zu Symptomen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Atembeschwerden, vermindertem Appetit, Schwierigkeiten bei körperlicher Betätigung, Konzentrationsproblemen sowie Bauch- oder Brustschmerzen führen. Wenn zu viele rote Blutkörperchen zerstört werden, muss der Betroffene ggf. Blut von einem Spender erhalten (eine Bluttransfusion). Menschen mit PNH haben außerdem ein höheres Risiko für Blutgerinnsel, was lebensbedrohlich sein kann. PNH wird in der Regel mit sogenannten C5-Hemmern (wie Eculizumab) behandelt, die die Zerstörung von Blutzellen reduzieren. Diese Behandlung umfasst jedoch häufig lebenslange, regelmäßige Injektionen oder Tropfinfusionen in eine Vene. Nur manche Menschen profitieren von dieser Behandlung und es sind bessere Behandlungsmöglichkeiten erforderlich. Crovalimab ist ebenfalls ein C5-Hemmer. Er wirkt jedoch anders als Eculizumab und ist so konzipiert, dass er weniger häufig verabreicht werden muss. Crovalimab ist ein Prüfpräparat, d. h. es wurde von den Gesundheitsbehörden noch nicht zur Behandlung von PNH zugelassen.

Ziel dieser klinischen Studie ist es, die Sicherheit von Crovalimab bei Verabreichung in unterschiedlichen Dosierungen, als Infusion (in eine Vene) oder als Injektion (unter die Haut) zu untersuchen. Außerdem möchten die Forscher herausfinden, wie der Körper mit dem Medikament umgeht und darauf reagiert, und wie gut es bei PNH-Patienten wirkt.

2. Wie läuft die klinische Studie COMPOSER ab?

In diese klinische Studie wurden gesunde Personen und Personen mit PNH aufgenommen. Personen mit PNH konnten teilnehmen, wenn sie zuvor keine Behandlung bzw. eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten. Die Studie besteht aus 4 Teilen plus einem unverblindeten Verlängerungsabschnitt. Es werden keine Teilnehmer mehr in die Studie aufgenommen; die Teile 1 bis 4 wurden abgeschlossen.

In Teil 1 wurde untersucht, wie sicher verschiedene Dosierungen von Crovalimab bei gesunden Menschen ohne PNH sind. Teil 1 war „placebokontrolliert“. Das bedeutet, dass eine der Gruppen ein Scheinmedikament erhielt (auch als „Placebo“ bezeichnet). Das Placebo sah aus wie das Prüfpräparat, enthielt aber keinen Wirkstoff. Der Vergleich der Ergebnisse aus den verschiedenen Gruppen hilft den Forschern zu verstehen, ob die beobachteten Veränderungen auf das Prüfpräparat zurückzuführen sind oder zufällig auftreten. In den Teilen 2, 3 und 4 wurde untersucht, wie sicher die verschiedenen Dosierungen von Crovalimab bei Personen mit PNH waren und wie gut das Medikament

ForPatients

by Roche

wirkte. Die Forscher entschieden anhand der Ergebnisse der Teile 1 bis 3, welche Crovalimab-Dosis in Teil 4 verabreicht werden soll.

Die Personen, die an dieser klinischen Studie teilnahmen, erhielten die Studienbehandlung Crovalimab ODER Placebo nur einmal (Teil 1) oder Crovalimab regelmäßig für bis zu 5 Monate (Teile 2, 3 und 4). Die Teilnehmer hatten regelmäßige Termine beim Prüfarzt. Diese Termine im Krankenhaus beinhalteten Kontrollen, um zu sehen, wie die Teilnehmer auf die Behandlung ansprachen und welche Nebenwirkungen sie hatten. Teilnehmer mit PNH, die von einer Behandlung mit Crovalimab einen Nutzen hatten, konnten die Behandlung bis zu 10 Jahre lang im unverblindeten Verlängerungsabschnitt fortsetzen. Die Gesamtdauer der Teilnahme an der klinischen Studie betrug bei gesunden Teilnehmern etwa 6 Monate und bei Teilnehmern mit PNH 8 Monate plus bis zu 10 Jahre, wenn sie an der unverblindeten Verlängerung teilnahmen. Die Teilnehmer können die Studienbehandlung jederzeit beenden und die klinische Studie verlassen.

3. Was sind die Hauptendpunkte der klinischen Studie COMPOSER?

Die wichtigsten Endpunkte der klinischen Studie (die wichtigsten im Rahmen der Studie inklusive der unverblindeten Verlängerung gemessenen Ergebnisse) sind die Anzahl und Schwere von Nebenwirkungen sowie die Wirkung von Crovalimab auf den Körper bei Teilnehmern mit PNH.

Die anderen Endpunkte der klinischen Studie sind:

- Wie Crovalimab den Körper beeinflusst
- Wie der Körper Crovalimab abbaut und ausscheidet
- Wie viel Crovalimab der Körper verwenden kann, wenn es als Injektion unter die Haut verabreicht wird
- Nur bei Teilnehmern mit PNH:
 - Wie gut die verschiedenen Dosisstufen von Crovalimab wirken, wenn sie als Injektionen verabreicht werden (nur Teil 3)
 - Anzahl der Teilnehmer, die die Hämolyse unter Kontrolle brachten
 - Wie oft Bluttransfusionen pro Monat benötigt werden und wie viele Bluteinheiten verabreicht werden
 - Wie oft pro Person und Jahr eine unkontrollierte Hämolyse beobachtet bzw. Bluttransfusionen vermieden werden
 - Veränderungen bei Müdigkeit, der Lebensqualität seit Beginn der Behandlung und der Zufriedenheit der Teilnehmer mit der Art und Weise, wie die Behandlung verabreicht wird (Injektion unter die Haut im Vergleich zu Infusion in die Vene)

4. Wer kann an dieser klinischen Studie teilnehmen?

ForPatients

by Roche

Männer, gesund und zwischen 21 und 55 Jahre alt, konnten an Teil 1 dieser Studie teilnehmen. Personen, bei denen eine PNH diagnostiziert wurde, die zwischen 18 und 75 Jahre alt waren und die zuvor keine Behandlung gegen PNH erhalten hatten (Teile 2 und 4) oder die Eculizumab erhalten hatten (Teile 3 und 4), konnten an Teil 2, 3 oder 4 dieser Studie teilnehmen.

Personen, die an Infektionen oder bestimmten unkontrollierten Infektionen litten, die innerhalb von 2 Monaten vor der Studie geraucht hatten (nur Teil 1), an bestimmten Nieren-, Herz-, Leber- oder Lungenerkrankungen litten oder innerhalb der letzten 5 Jahre an anderen Erkrankungen wie Krebs litten, schwanger waren, stillten oder planten, während oder kurz nach der Studie schwanger zu werden, konnten nicht an dieser Studie teilnehmen.

5. Welche Behandlung erhalten die Teilnehmer im Rahmen dieser klinischen Studie?

Alle Teilnehmer an Teil 1 dieser klinischen Studie wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt (wie beim Werfen einer Münze) und erhielten:

- einmal entweder Crovalimab ODER ein Placebo als Infusion (in eine Vene) oder als Injektion (unter die Haut)

Die Teilnehmer erhielten mit einer Wahrscheinlichkeit von 6 von 10 (60 %) Crovalimab und mit einer Wahrscheinlichkeit von 4 von 10 (40 %) das Placebo. Teil 1 war verblindet. Verblindet bedeutet, dass weder der Teilnehmer noch der Prüfarzt die Gruppe auswählen und kennen konnte, der der Teilnehmer zugeordnet war. Dies trägt dazu bei, Voreingenommenheit und Erwartungen an das, was passieren wird, zu verhindern. Der Prüfarzt des Teilnehmers konnte jedoch herausfinden, zu welcher Gruppe der Teilnehmer gehörte, wenn seine Sicherheit gefährdet war.

Alle Teilnehmer, die in Teil 2, 3 oder 4 aufgenommen wurden, sowie alle Teilnehmer am unverblindeten Verlängerungsabschnitt erhalten weiterhin Folgendes:

- Crovalimab als Infusion (in eine Vene) oder als Injektion (unter die Haut)

Die Teile 2, 3, 4 und der Verlängerungsabschnitt sind unverblindet. Das bedeutet, dass alle Beteiligten, einschließlich der Studienteilnehmer und des Prüfarztes, wissen, dass der Teilnehmer Crovalimab erhalten hat.

6. Ist die Teilnahme an dieser klinischen Studie mit Risiken oder Nutzen verbunden?

Die Sicherheit oder Wirksamkeit der in der Erprobung befindlichen Behandlung und der Verabreichung sind zum Zeitpunkt der Studie möglicherweise nicht vollständig bekannt. Die meisten Studien bergen gewisse Risiken für die Teilnehmer. Allerdings sind diese Risiken nicht unbedingt höher als jene, die sich aus der medizinischen Routineversorgung

ForPatients

by Roche

oder dem natürlichen Fortschreiten der Erkrankung ergeben. Menschen, die an der Studie teilnehmen möchten, werden über die Risiken und den Nutzen der Teilnahme an der Studie informiert sowie über alle vorgesehenen zusätzlichen Verfahren, Untersuchungen, Tests und Beurteilungen. Diese Informationen werden alle in der Patienteninformation und Einwilligungserklärung beschrieben (ein Dokument, in dem die Patienten alle nötigen Informationen erhalten, um eine informierte Entscheidung für oder gegen eine freiwillige Teilnahme an der klinischen Studie zu treffen).

Mit dem klinischen Prüfpräparat verbundene Risiken Bei den Teilnehmern können aufgrund der in dieser Studie verabreichten Medikamente Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen eines Medikaments oder einer medizinischen Behandlung) auftreten. Nebenwirkungen können leichter bis schwerer Natur und sogar lebensbedrohlich und von Person zu Person unterschiedlich sein. Die Teilnehmer werden während der klinischen Studie engmaschig überwacht. Es werden regelmäßig Sicherheitsuntersuchungen und -beurteilungen durchgeführt.

In dieser Studie wurde Crovalimab zum ersten Mal an Menschen verabreicht. Aus diesem Grund waren die Nebenwirkungen dieses Medikaments zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht bekannt. Auf der Grundlage von Laborstudien und Kenntnissen über ähnliche Medikamente wurden die Teilnehmer über die möglichen Nebenwirkungen informiert. Die Teilnehmer wurden über alle bekannten Nebenwirkungen von Infusionen in eine Vene (intravenöse Infusionen) und von Injektionen unter die Haut (subkutane Injektionen) informiert.

Möglicher Nutzen der klinischen Studie Der Gesundheitszustand eines Teilnehmers kann sich durch die Teilnahme an der klinischen Studie verbessern, muss aber nicht. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten helfen möglicherweise in Zukunft anderen Personen mit ähnlichen Erkrankungen.

Inclusion Criteria:

Part 1 (HVs only):

- Healthy male volunteers, aged between 21 and 55 years inclusive
- Participants with a negative hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (HBcAb), hepatitis C antibody, and human immunodeficiency virus (HIV) test result
- Participants who have been vaccinated against hepatitis B
- No evidence of *Neisseria meningococci* in nasopharyngeal swab
- *Neisseria meningitidis* vaccination against serogroups B and A, C, W, and Y
- Non-smokers, or former smokers, who have not smoked for at least 60 days prior to screening

Parts 2, 3 and 4 (PNH participants only):

- Male or female participants with PNH between 18 and 75 years of age
- *Neisseria meningitidis* vaccination in accordance with most current local guidelines or standard of care (SOC) for participants at increased risk for meningococcal disease (Part 2 and 4)

ForPatients

by Roche

- Participant has been vaccinated with *Neisseria meningitidis* vaccine(s) in accordance with most current local guidelines or SOC for participants at increased risk for meningococcal disease or is being revaccinated if applicable (Part 3 and 4)
- Antibiotic prophylaxis for meningococcal infection must be initiated prior to initiation of crovalimab therapy if the time period between initial *Neisseria meningitidis* vaccination and first dose of crovalimab is less than 2 weeks (Part 2 and 4)
- Antibiotic prophylaxis of meningococcal infection may be initiated prior to initiation of crovalimab therapy based on local guidelines or SOC for participants at increased risk for meningococcal disease e.g., splenectomized patients (Parts 2 and 4)
- Stable dose for greater than or equal to (\geq) 28 days prior to screening of other therapies (immunosuppressant therapy, corticosteroids, iron supplements)

Part 2 and 4 (currently untreated PNH participants who are candidates for treatment with complement inhibitors only):

- PNH participants who have not been treated with any complement inhibitor or if previously treated stopped treatment due to lack of efficacy based on a single missense C5 heterozygous mutation
- Serum LDH levels at least 1.5-fold above the ULN at screening
- Hepatitis B participants can be enrolled if their liver function test values are less than 2 x ULN and there is no liver function impairment

Part 3 and 4 (PNH participants currently treated with eculizumab only):

- PNH participants who have been treated continuously with eculizumab for at least 3 months preceding enrollment in the trial
- Participants receive regular infusions of eculizumab
- Subjects with a negative hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (HBcAb), hepatitis C antibody, and HIV test result

OLE only - PNH participants:

- PNH participants who have completed Parts 2, 3 and 4 respectively
- PNH participants who derived, in the investigator's opinion, benefit from treatment with crovalimab
- Vaccination currency for *Neisseria meningitidis* serotypes A, C, W, Y and B should be maintained throughout the OLE

All Parts:

- Female participants should use proper means of contraception

Exclusion Criteria:

Part 1 (HVs only):

- Any clinically relevant history or the presence of moderate to severe respiratory, renal, hepatic, gastrointestinal, hematological, lymphatic, neurological, cardiovascular, psychiatric, musculoskeletal, or connective tissue disease
- Any major illness within 1 month before the screening
- Prior splenectomy
- History of clinically significant hypersensitivity (example: drugs, excipients) or allergic reactions
- History or presence of clinically significant electrocardiogram (ECG) abnormalities or cardiovascular disease

ForPatients

by Roche

- Any contra-indication for receiving *Neisseria meningitidis* vaccination and antibiotic prophylaxis therapy as required in the study
- Congenital or acquired complement deficiency
- Carriers of *Neisseria meningitidis* based on cultures from nasopharyngeal swabs
- Known active viral, bacterial or fungal infection including herpes, herpes zoster or cold sores, during the last 14 days prior to first study drug administration
- Signs of parasitic infection (example: eosinophilia, diarrhea)
- History of significant recurrent infections in the opinion of the investigator

Parts 2, 3 and 4 - PNH participants only:

- Evidence of moderate to severe concurrent renal, liver, cardiac, pulmonary or gastrointestinal disease not related to PNH as determined by the investigator
- History of an illness that, in the opinion of the study investigator, might confound the results of the study or that poses an additional risk to the participant by his or her participation in the study
- History of bone marrow transplantation
- Treatment with azathioprine or erythrocyte-stimulating agents within 14 days prior to first study drug administration
- Splenectomy <1 year before start of crovalimab.

Part 3 and 4 - PNH patients only:

- Any evidence of sero-positive auto-immune connective tissue diseases (such as systemic lupus erythematosus, or rheumatoid arthritis)
- Any evidence of active inflammatory conditions (including inflammatory bowel disease, or cryoglobulinemia)

All Parts:

- Under active therapy with intravenous immunoglobulin (IVIG)
- Mentally incapacitated or history of a clinically significant psychiatric disorder over the previous 5 years
- Known or suspected hereditary complement deficiency
- History of meningococcal meningitis
- History of allergic or anaphylactic reactions to human, humanized, or murine monoclonal antibodies or known hypersensitivity to any constituent of the product
- Any major episode of infection requiring hospitalization or treatment with intravenous (IV) antibiotics within 28 days prior to screening or oral antibiotics within 2 weeks prior to screening and up to first study drug administration
- History of or currently active primary or secondary immunodeficiency, including known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection
- Evidence of chronic active hepatitis C infection
- Evidence of malignant disease including myelodysplastic syndrome, or malignancies diagnosed within the previous 5 years
- Pregnant or breastfeeding, or intending to become pregnant during the study, including the OLE period, within 46 weeks (approximately 10.5 months) after the final dose of crovalimab