

Este estudio compara la farmacocinética (FC) de ravulizumab subcutáneo (SC) administrado a través de un sistema de administración corporal (SAC) con ravulizumab intravenoso (IV) en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) actualmente tratada con eculizumab

Estado
EC Finalizado

Tipo de Participantes
Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad
Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)

Género
Ambos

Fases
Fase III

Participantes esperados
105

Resultados
Tiene resultados

Bajo nivel intervención
No

Enfermedad rara
Si

Cobertura geográfica
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo
tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinámica

Terapia avanzada
NO

Información

Identificador
2017-002370-39

Cod. Protocolo
ALXN1210-PNH-303

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]

Enfermedad investigada
Hemoglobinuria paroxística nocturna

Título Científico
Estudio de fase III aleatorizado, con grupos paralelos, multicéntrico, farmacocinético abierto, de no inferioridad que compara ravulizumab administrado por vía subcutánea con ravulizumab administrado por vía intravenosa en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna tratada actualmente con eculizumab

Justificación

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad ultra rara que causa destrucción de los glóbulos rojos por una activación descontrolada del sistema inmunológico.

Ravulizumab es un medicamento que fue desarrollado para tratar la HPN bloqueando el sistema inmunológico que destruye los glóbulos rojos. El objetivo de este estudio es comparar el Ravulizumab subcutáneo (s.c.; administrado debajo de la piel) con Ravulizumab intravenoso (i.v.; administrado en la vena) en pacientes con HPN que tienen enfermedad estable y han sido tratados con eculizumab (Soliris®) antes de entrar en el estudio.

El Ravulizumab i.v. ya se ha evaluado antes en pacientes con HPN. Sin embargo, este estudio será el primero en probar Ravulizumab s.c. en pacientes con HPN. Para la dosificación del Ravulizumab s.c., los pacientes usarán un auto inyector.

El tratamiento del estudio consiste en una dosis inicial de Ravulizumab i.v (2400 mg o 2700 mg, dependiendo de su peso) el día 1 de tratamiento a todos los pacientes. Luego el paciente es asignado al azar a Ravulizumab i.v. o Ravulizumab s.c con auto inyector.

El estudio será internacional y se espera que incluya a aproximadamente 105 pacientes. Se puede incluir a un máximo de 144 pacientes si es necesario.

Objetivo Principal

Evaluar la FC de no inferioridad de ravulizumab s.c. frente a ravulizumab i.v. en pacientes con HPN

Variables de Evaluación Primaria

Cmín. sérica de ravulizumab del día 71

Momentos temporales de evaluación primaria

Día 71

Objetivo Secundario

- Caracterizar la FC de ravulizumab s.c.
- Caracterizar la FD de ravulizumab s.c.
- Caracterizar la inmunogenia de ravulizumab s.c.
- Evaluar la CdVRS y la satisfacción con el tratamiento con ravulizumab s.c.
- Evaluar la seguridad de ravulizumab s.c. y el SAC de ravulizumab - Evaluación de la eficacia de ravulizumab s.c. - Evaluación del rendimiento del SAC de ravulizumab

Variables de Evaluación Secundaria

Criterio de valoración FC: -Cmín. a lo largo del tiempo

Criterio de valoración FD: -Concentraciones séricas de C5 libre a lo largo del tiempo

Criterio de valoración de inmunogenia

-Incidencia de AAD aparecidos durante el tratamiento a lo largo del tiempo

Criterios de valoración de satisfacción con el tratamiento y CdVRS

- Cambio en la escala FACIT-Fatiga, Versión 4, desde el inicio hasta el día 183
- Cambio en QLQ-C30 de la EORTC Versión 3.0, desde el inicio hasta el día 183
- Satisfacción con la administración del tratamiento notificada medida con la puntuación de TASQ al inicio y el día 183
- Preferencia del paciente medida con la puntuación PPQ-SC el día 1093

Criterios de valoración de la seguridad

- Cambio en las exploraciones físicas, constantes vitales, electrocardiogramas y evaluaciones de laboratorio a lo largo del tiempo
- Incidencia de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves
- Incidencia de acontecimientos adversos del dispositivo y acontecimientos adversos del dispositivo graves

Criterios de valoración de la eficacia

- Cambio a lo largo del tiempo en la LDH
- Incidencia de hemólisis intercurrente
- Ahorro de transfusiones
- Estabilización de la hemoglobina
- Cambio en las manifestaciones clínicas de la HPN a lo largo del tiempo
- Cambio en el recuento de reticulocitos a lo largo del tiempo
- Cambio en la TFG_e a lo largo del tiempo
- Cambio en el tamaño del clon de eritrocitos de HPN a lo largo del tiempo

Criterio de valoración del rendimiento

- Resultado notificado de los intentos de administración de dosis completa (lo que incluye avería/fallo del dispositivo)

Momentos temporales de evaluación secundaria

A lo largo del estudio

Criterios de Inclusión

Edad 1. Los pacientes deben tener, al menos, 18 años en el momento de firmar el consentimiento informado. Características del paciente y de la enfermedad 2. Tratado con eculizumab de acuerdo con la recomendación posológica de la ficha técnica para la HPN (900 mg cada 14 días $\pm$ 2 días) durante, al menos, 3 meses antes de la incorporación al estudio y que no se haya saltado ninguna dosis en los 2 meses previos a la incorporación al estudio y no más de 2 dosis fuera del margen de la visita. 3. Niveles de lactato deshidrogenasa $\leq 1,5 \times$ LSN (límite superior de la normalidad), de acuerdo con el laboratorio central, en la selección. La muestra se debe obtener en las 24 horas previas o inmediatamente antes de una administración de dosis de eculizumab programada (es decir, con el nivel mínimo de eculizumab). 4. Diagnóstico documentado de HPN confirmado mediante evaluación con citometría de flujo de alta sensibilidad (Borowitz, 2010). 5. Vacunado contra infecciones meningocócicas en los 3 años previos al inicio del fármaco del estudio o en dicho momento, para reducir el riesgo de infección meningocócica (N. meningitidis).

Criterios de Exclusión

Afecciones médicas 1. Más de 1 valor de LDH $> 2 \times$ LSN a lo largo de los 3 meses previos a la incorporación al estudio. 2. Acontecimiento adverso vascular importante (AAVI) en los 6 meses previos a la incorporación al estudio. 3. Recuento plaquetario $\leq 30\,000/\text{mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{l}$) en la selección. 4. Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) en la selección. 5. Antecedentes de trasplante de médula ósea. 6. Antecedentes de infección por N. meningitidis.

Calendario

(Última actualización: 04/03/2025)

Autorización 08/02/2019	Inicio de Ensayo 11/04/2019	Inclusión Primer Paciente 19/04/2019	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	--	---	---	---

Fin de reclutamiento 04/02/2020	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España 31/08/2023	Fin del ensayo global No aportado
--	---	---	--	--

Promotor

Alexion Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

100 College Street 06510 New Haven CT

Contact Person

Alexion Pharma Spain - Rosa Enrique

+34 93 2723019

+41 44 4574081

clinicaltrials.eu@alexion.com

Monetary support: Alexion Pharmaceuticals, Inc.]

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda

C/ Joaquin Rodrigo, 2 Majadahonda 28222 Madrid

secreceic.hpth@salud.madrid.org

911917479-911917662

Centros

Cerrado (27/10/2022)	COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO Sevilla SEVILLA Servicio de Hematología y Hemoterapia; Edificio de laboratorios 6ª planta
Cerrado (31/08/2023)	COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN Palmas de Gran Canaria, Las LAS PALMAS Servicio de Hematología
Cerrado (31/08/2023)	HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA Barcelona BARCELONA Servicio de Hematología
Cerrado (31/08/2023)	HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS Madrid MADRID Servicio de Hematología ? Planta 1 ? Ala Sur
No iniciado (08/02/2019)	HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE Valencia VALENCIA Servicio de Hematología; Torre C; 7º Piso
Cerrado (31/08/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA Donostia/San Sebastián GUIPÚZCOA Servicio de Hematología; Edificio Aranzazu, Planta -1
Cerrado (31/08/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA Majadahonda MADRID Servicio de Hematología
Cerrado (31/08/2023)	Institut Catala D'oncologia Badalona BARCELONA Servicio de Hematología, Planta 1

Medicamentos

Ravulizumab

Solución para perfusión

Principios Activos: Fc- and CDR-modified humanised monoclonal antibody against C5]

Huérfano

Experimental

Ravulizumab

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: Fc- and CDR-modified humanised monoclonal antibody against C5]

Huérfano

Comparador

Tiene resultados

This study compares the pharmacokinetics (PK) of ravulizumab subcutaneous (SC) administered via an on-body delivery system (OBDS) to ravulizumab intravenous (IV) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated With Eculizumab

State Finished CT	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender Both	Phases Phase III	Expected Participants 105
Results Has results	Low level of intervention No	Rare disease Yes
Geographic coverage National multicenter, International multicenter	Areas of the study treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	Advanced therapy NO

Information

Identifier

2017-002370-39

Protocol Code

ALXN1210-PNH-303

Therapeutic area

Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]

Investigated Disease

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Scientific Title

A Phase 3, Randomized, Parallel-Group, Multicenter, Open-Label, Pharmacokinetic, Noninferiority Study of Ravulizumab Administered Subcutaneously Versus Intravenously in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With Eculizumab

Rationale

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an ultra-rare disease causing destruction of red blood cells by uncontrolled activation of the immune system. Ravulizumab is a drug that was developed to treat PNH by blocking the immune system which destroys red blood cells.

The purpose of this study is to compare the Ravulizumab subcutaneous (SC; under the skin) with Ravulizumab intravenous (IV; in the vein) in patients with PNH who have stable disease and have been treated with eculizumab (Soliris®) prior to study entry.

Ravulizumab IV has been previously tested in PNH patients. However, this study will be the first to test Ravulizumab SC in PNH patients. For Ravulizumab SC dosing, subjects will use an auto-injector.

The study treatment consists of one initial dose of Ravulizumab IV (2400 mg or 2700 mg, depending on your weight) on Day 1 of treatment for all the patients. Then the patient is assigned by chance to either Ravulizumab IV or Ravulizumab SC with the auto-injector.

The study will be global and is expected to enroll approximately 105 patients (70 patients in the Ravulizumab SC group and 35 patients in the Ravulizumab IV group). A maximum of 144 patients may be enrolled if needed.

Main Objective

To evaluate PK noninferiority of ravulizumab SC versus ravulizumab IV in adult patients with PNH

Primary Endpoints

Day 71 serum ravulizumab Ctrough

Temporary moments of secondary assessment

Day 71

Secondary Objective

- To characterize PK of ravulizumab SC
- To characterize PD of ravulizumab SC
- To characterize immunogenicity of ravulizumab SC
- To evaluate HRQoL and treatment satisfaction on ravulizumab SC
- To evaluate safety of ravulizumab SC and ravulizumab OBDS
- To evaluate efficacy of ravulizumab SC
- To assess performance of ravulizumab OBDS

Secondary Endpoints

PK Endpoint

- Ctrough over time

PD Endpoint

- Free serum C5 concentrations over time
-

Immunogenicity Endpoint

- Incidence of treatment-emergent ADAs over time

HRQoL and Treatment Satisfaction Endpoints

- Change in FACIT-Fatigue Scale, Version 4, from Baseline to Day 183
- Change in EORTC QLQ-C30 Version 3.0, from Baseline to Day 183
- Reported treatment administration satisfaction as measured by the TASQ score at Baseline and Day 183
- Reported patient preference as measured by the PPQ-SC score at Days 1093

Safety Endpoints

- Change in physical examinations, vital signs, electrocardiograms, laboratory assessments over time
- Incidence of adverse events and serious adverse events
- Incidence of adverse device effects and serious adverse device effects

Efficacy Endpoints

- Change over time in LDH
- Incidence of breakthrough hemolysis
- Achievement of transfusion avoidance
- Achievement of stabilized hemoglobin
- Change in clinical manifestations of PNH over time
- Change in reticulocyte count over time
- Change in eGFR over time
- Change in PNH RBC clone size over time

Performance Endpoint

- Reported outcome of attempted full dose administration (including device failure/malfunction)

Temporary moments of secondary assessment

throughout the study

Inclusion criteria

Age 1. Patients must be at least 18 years of age at the time of signing the informed consent. Patient and Disease Characteristics 2. Treated with eculizumab according to the labeled dosing recommendation for PNH (900 mg every 14 days $\pm$ 2 days) for at least 3 months prior to study entry with no missed doses within 2 months prior to study entry and no more than 2 doses outside of the visit window. 3. Lactate dehydrogenase levels $\leq 1.5 \times$ ULN (upper limit of normal), according to central laboratory, at Screening. Sample must be obtained within 24 hours of or immediately prior to a scheduled eculizumab dose administration (ie, at trough eculizumab level). 4. Documented diagnosis of PNH confirmed by high-sensitivity flow cytometry evaluation (Borowitz, Craig et al. 2010). 5. Vaccinated against meningococcal infections within 3 years prior to, or at the time of, initiating study drug to reduce the risk of meningococcal infection (N meningitidis).

Exclusion criteria

Medical Conditions 1. More than 1 LDH value $> 2 \times$ ULN within the 3 months prior to study entry. 2. Major adverse vascular event (MAVE) in the 6 months prior to study entry. 3. Platelet count $< 30,000/\text{mm}^3$ ($30 \times 10^9/\text{L}$) at Screening. 4. Absolute neutrophil count $< 500/\text{L}$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) at Screening. 5. History of bone marrow transplantation. 6. History of N meningitidis infection.

Calendar

(Last Update: 04/03/2025)

Authorization 08/02/2019	Start of Trial 11/04/2019	First patient inclusion 19/04/2019	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment 04/02/2020	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) 31/08/2023	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

Alexion Pharmaceuticals, Inc. Estados Unidos

100 College Street 06510 New Haven CT

Contact Person

Alexion Pharma Spain - Rosa Enrique

+34 93 2723019

+41 44 4574081

clinicaltrials.eu@alexion.com

Monetary support: Alexion Pharmaceuticals, Inc.]

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda

C/ Joaquin Rodrigo, 2 Majadahonda 28222 Madrid

secreceic.hpth@salud.madrid.org

911917479-911917662

Sites

Closed (27/10/2022)	COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO Sevilla SEVILLA Servicio de Hematología y Hemoterapia; Edificio de laboratorios 6ª planta
Closed (31/08/2023)	COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN Palmas de Gran Canaria, Las LAS PALMAS Servicio de Hematología
Closed (31/08/2023)	HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA Barcelona BARCELONA Servicio de Hematología
Closed (31/08/2023)	HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS Madrid MADRID Servicio de Hematología ? Planta 1 ? Ala Sur
not initialized (08/02/2019)	HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE Valencia VALENCIA Servicio de Hematología; Torre C; 7º Piso
Closed (31/08/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA Donostia/San Sebastián GUIPÚZCOA Servicio de Hematología; Edificio Aranzazu, Planta -1
Closed (31/08/2023)	HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA Majadahonda MADRID Servicio de Hematología
Closed (31/08/2023)	Institut Catala D'oncologia Badalona BARCELONA Servicio de Hematología, Planta 1

Medication

Ravulizumab Solución para perfusión	Ravulizumab Concentrado para solución para perfusión
Active Principles: Fc- and CDR-modified humanised monoclonal antibody against C5]	Active Principles: Fc- and CDR-modified humanised monoclonal antibody against C5]
Orphan	Orphan
Experimental	Comparator

Has results