

Een gerandomizeerde, dubbel-blind, parallel, actief gecontroleerde studie ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van een eenmaal wekelijkse profylaxische behandeling met BAY 79-4980 en een driemaal wekelijkse profylaxische behandeling met rFVIII-FS in patiënten die al eerder zijn behandeld voor hemofilie A.

Gepubliceerd: 28-12-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

De primaire doelstelling is het evalueren van het effect van eens per week profylaxe regime met BAY 79-4980 op de frequentie van alle bloedingen vergeleken met een 3 maal per week profylaxe regime met rFVIII-FSWFI.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33645

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMP 12781/LIPLONG

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

Bloederziekte, Hemofilie A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloeding, Hemofilie A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is het percentage patiënten met minder dan 9

bloedingen per jaar. De run-in fase (van drie weken) zal niet worden meegenomen in de analyse.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

De secundaire effectiviteit variabelen zullen zijn:

- het percentage patiënten met minder dan 5 gewrichtsbloedingen per jaar
- het aantal gewrichtsbloedingen per patiënt per jaar bij de (d.w.z. het aantal patiënten met minder dan 9 bloedingen per jaar

Een gewrichtsbloeding wordt gedefinieerd door middel van de volgende symptomen:

- pijn (mild, matig ernstig of ernstig)

- bewegingsbeperking (minimale, matig ernstig of aanzienlijk beperking) -
- zwellen van het gewricht (minimaal, matig ernstig of ernstig)
- verhoogde temperatuur in vergelijking tot het andere gewricht
- Symptomen die verdwijnen na FVIII behandeling (binnen 24h voor kleine bloedingen, langer dan 24h worden gedefinieerd als grote/ernstige bloeding)

In sommige gevallen, wordt een spontane bloeding voorafgegaan door een subjective Aura. Ten minste één van de bovengenoemde symptomen moet aanwezig zijn voor de definitie van een gewrichtsbloeding.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BAY 79-4980 zou een klinisch voordeel kunnen bieden aan de hemofiliepatiënt door de bescherming tegen bloedingen te verlengen, en dus de frequentie van de injecties te verminderen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het evalueren van het effect van eens per week profylaxe regime met BAY 79-4980 op de frequentie van alle bloedingen vergeleken met een 3 maal per week profylaxe regime met rFVIII-FSWFI.

Onderzoeksopzet

Multicenter, internationale, gerandomiseerde, actiefgecontroleerde, dubbelblinde studie met twee parallelle behandelingsarmen en gelijke randomisatie na stratificatie op de aan- of afwezigheid van een beschadigd gewricht en leeftijd (> 18years).

De twee behandelarmen zijn dubbel-blind door het gebruik van POPC Liposomen, een oplossingsmiddel voor rFVIII-FS zodat het niet te onderscheiden is van BAY 79-4980 en een excipient opgelost met WFI zodat het niet te onderscheiden valt van rFVIII-FS opgelost met WFI.

POPC-Liposomen zullen gebruikt worden voor 1 van de drie wekelijkse injecties. Patiënten in de BAY 79-4980 behandelingsarm zullen 2 dummy injecties ontvangen met excipient in WFI.

Totale duur per patiënt is 52-56 weken (52 weken behandeling)

N = 250 patiënten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiemedicatie: BAY 79-4980, 35 IU/kg 1x/week en 2 dummy injecties/week. Comparator: rFVIII-FS, 25 IU/kg 3x/week (1 injectie met rFIII-FSPOPC) Behandeling van bloedingen: BAY 79-4980 of rFVIII-FS-POPC tot een dagelijkse dosis van maximaal 70 IU/kg (max 50 IU/kg/injectie) en maximaal voor een periode van 5 dagen (maximaal 350 IU/kg per week) Toediening: De eerste injectie (BAY 79-4980 dan wel rFVIII-FS-POPC) wordt toegediend onder medisch toezicht van de onderzoeksarts dan wel deskundig personeel. De toedieningsnelheid van de eerste 5 ml zal rond de 0.5 ml/min liggen. De volgende 5 ml zal langzaam geïnjecteerd worden met een snelheid van 0.8 ml/min of sneller zodat de totale injectietijd van de eerste injectie tussen de 15-30 minuten ligt, afhankelijk van lichaamsgewicht en totaal volume. Als de eerste injectie goed wordt getolereerd, dan zal de totale injectietijd voor de tweede en derde injecties die door de patiënten worden toegediend tot ong. 5-10 minuten worden verkort, afhankelijk van het totale volume en een toedieningsnelheid van ong. 1-2 mL/min.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn in totaal 9 bezoeken bij de arts (screeningbezoek inbegrepen), gevolgd door een telefoongesprek.

Een gewrichtsbloeding dient geverifieerd te worden bij de patiënt door het studiepersoneel door middel van een telefoongesprek zodat de symptomen gedocumenteerd worden.

Bloedmonsters en urinemonsters worden op elk bezoek aan het ziekenhuis afgenomen (9x in totaal) over 52-55 weken.

Een Quality of life Questionnaire wordt op vaste 1, 4 tot en met 9 ingevuld.

Lichamelijk onderzoek wordt op elk bezoek uitgevoerd.

Bij het eerste en op het laatste bezoek in het ziekenhuis wordt een echografie van de lever uitgevoerd. Tijdens de volledige behandelingsperiode wordt een elektronisch patiënten dagboekje bijgehouden.

Na toediening van rFVIII-FS werden in zeldzame gevallen milde tot matige bijwerkingen opgemerkt. Het is, zoals met elk nieuw geneesmiddel, altijd mogelijk dat zich (bekende of nog onbekende) bijwerkingen voordoen. Bijna 100 patiënten hebben tot nu toe BAY 79-4980 ontvangen. De volgende bijwerkingen kwamen soms voor: warmte in de keel, misselijkheid, blozen, hoofdpijn, buikpijn, rugpijn, duizeligheid, kortademigheid of snellere ademhaling, oorinfectie en lichte tijdelijke cholesterol verhoging in het bloed.

Uit eerdere ervaringen met injectie van FVIII producten weten wij dat het in zeldzame gevallen voorkomt dat er zich ernstige allergische reacties voordoen, in het bijzonder bij zeer jonge patiënten of bij overgevoeligheid, uitslag/jeukende rode striemen of netelroos op de injectieplek, kortademigheid, vreemde smaak in de mond of koorts. Wanneer een allergische of

overgevoeligheidsreactie optreedt, dient u direct te stoppen met de injectie en moet u contact opnemen met de onderzoeksarts of een ander lid van het studiepersoneel.

Zoals met elke factor VIII, is de ontwikkeling van remmers een bekende complicatie. Het risico op het ontwikkelen van remmers wordt gewoonlijk in verband gebracht met blootstelling aan factor VIII en is het hoogst tijdens de eerste 20 dagen van blootstelling. In zeldzame gevallen kunnen remmers zich na 100 dagen van blootstelling ontwikkelen. Tot op heden heeft nog geen patiënt die behandeld is met BAY 79-4980 een remmer ontwikkeld.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
3641 RT Mijdrecht
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
3641 RT Mijdrecht
NL

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)

- Mannen in de leeftijd van 18 tot 70 jaar;
- Patiënten met ernstige hemofilie A ($< 1\%$ FVIII:C);
- Patiënten met 150 of meer blootstellingdagen met elke FVIII
- Patiënten die een on-demand behandeling (=behandeling naar behoefte) hebben (niet meer dan 40% van de patiënten en ten minste 20% zijn patiënten met frequente bloedingen (≥ 20 bloedingen/jaar) met een gemiddelde van tenminste 1 relevante bloeding per maand of hebben een secundaire profylaxe behandeling met niet meer dan 3x/week een injectie en met een voorgeschiedenis van tenminste 12 relevante bloedingen per jaar voorafgaande de start van secundaire profylaxe behandeling
- Bloedingen en/of behandelingen in de afgelopen 6 maanden voor start van de studie dienen gedocumenteerd te zijn in de patiëntenstatus.
- Patiënten zonder aantoonbare remmer activiteit met gebruikmaking van de Nijmegen-modified Bethesda assay ($\geq 0.6\text{BU/mL}$ wordt gezien als positief) in twee achtereenvolgende steekproeven en de afwezigheid van klinische tekenen of symptomen van een verminderde reactie op FVIII toediening.
- Patiënten zonder voorgeschiedenis van FVIII remmer vorming ($\geq 0.6\text{BU/mL}$ met gebruikmaking van Nijmegen-modified Bethesda assay);
- Patiënten gebruiken een EPD (elektronisch patiënten dagboekje) apparaat, de patiënten dienen daarvoor een training en demonstratie te krijgen zodat het apparaat correct wordt gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die primaire profylaxe ontvangen (start profylaxe voor of direct na de eerste bloeding in het gewricht zonder relevante onderbrekingen)
- Patiënten op profylaxe met een gedocumenteerde behoefte van $> 75 \text{ IU/kg/week}$.
- Patiënten met een andere bloedingziekte naast hemofilie A (bijv. ziekte van von Willebrand)
- Patiënten met een verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) (bloedplaatjes $< 100,000/\text{mm}^3$)
- Patiënten met abnormale nier functie (serum creatinine $> 2.0 \text{ mg/dL}$)
- Patiënten met verhoogde lever transaminases (AST or ALT $> 5 \times \text{ULN}$)
- Patiënten die in de afgelopen 3 maanden voor de studie behandeld zijn met immunomodulatoire middelen (de volgende medicatie is wel toegestaan: interferon-alpha behandeling voor HCV, HAART therapie voor HIV en/of 2 behandelingen of behandeld zijn met een stootkuur steroïden voor een maximum van 7 dagen en 1mg/kg of minder).
- Patiënten met een absolute CD4 lymfocyt cel aantal van minder dan 250 cellen/mm^3
- Patiënten met positieve lupus anticoagulant antilichamen of voorgeschiedenis daarvan.
- Patiënten met een bekende overgevoeligheid tegen de actieve stoffen, muis of hamster eiwitten, liposomes of PEG.
- Patiënten met ernstige lipidenstoornis ongeacht oorzaak (LDL-C $\geq 190 \text{ mg/dl}$)

- Patiënten die momenteel experimentele medicatie voorgeschreven krijgen of deze in de afgelopen drie maanden voor deelname aan de studie hebben gekregen.
- Patiënten die pre-medicatie nodig hebben voor de FVIII injecties (b.v. anti-histamines)
- Patiënten met een oncontroleerbare hoge bloeddruk (diastolische bloeddruk > 100 mmHg).
- Patiënten met een bekende onstabiele vorm van angina pectoris en/of een voorgeschiedenis met hartinfarct.
- Patiënten die zich niet willen conformeren aan de studie visites of behandelingsregime.
- Patiënten die een grote operatie (inclusief orthopedische operaties) of radioisotopic synovectomy tijdens de studie gepland hebben
- Patiënten die niet geschikt zijn voor deelname aan de studie voor welke redding dan ook, volgens de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	31-01-2008
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BAY 79-4980
Generieke naam:	n.v.t.
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Kogenate® Bayer (rFVIII-FS)
Generieke naam:	n.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2009

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2007-003718-32-NL
CCMO	NL20623.042.07