

# Een klinisch fase-IIIb-onderzoek om te beoordelen of regelmatige toediening van ADVATE op jonge leeftijd en bij afwezigheid van immunologische risicosignalen de incidentie van remmers bij nog niet eerder behandelde patiënten met hemofilie-A verlaagt

Gepubliceerd: 19-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

**Primaire doelstelling** • De incidentie van remmervorming bij PUP\*s met ernstige of matig ernstige hemofilie-A bepalen tijdens de eerste 50 blootstellingsdagen (BD\*s), te beginnen met een profylactische behandeling van eenmaal per week samen met de...

|                             |                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                 |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                 |
| <b>Type aandoening</b>      | Hematologische aandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek           |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON35535

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Immunologisch provocatieonderzoek met vroege profylaxe

### Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

Stollingsfactor-VIII-deficiëntie / Hemofilie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Baxter

**Overige ondersteuning:** Commercial Sponsor

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Advate, Hemofilie-A

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Incidentie van remmervorming bij ernstige en matig ernstige hemofilie-A (FVIII  $\leq 2\%$ ) binnen de eerste 50 dagen van blootstelling aan ADVATE (eerdere blootstellingen aan FVIII tot maximaal 3 BD\*s, maar maximaal 2 blootstellingen per keer - aan elk FVIII-concentraat zijn toegestaan, en infusies voor de behandeling van bloedingen worden opgenomen in de berekening van 50 BD\*s)

### Secundaire uitkomstmaten

- Incidentie van remmervorming bij ernstige hemofilie-A (FVIII  $\leq 1\%$  binnen de eerste 50 dagen van blootstelling aan ADVATE)
- Tijd tot vorming van remmers
- Incidentie van lage- en hoge-titerremmers, en tijdelijke en alle remmers
- Incidentie van ernstige en niet-ernstige ongewenste voorvallen, die ten minste mogelijk gerelateerd zijn aan ADVATE
- Aantal, type en ernst van alle doorgemaakte bloedingen (bijv. intracraniale bloeding, gewricht, weke delen)
- Aantal, type en ernst van alle doorgemaakte bloedingen wanneer verschillende profylactische doseringsfrequenties zijn gebruikt (eenmaal per week versus 2-3

maal per week)

- Aantal en type operaties (die niet kunnen worden uitgesteld tot na 20 BD\*s)
- Verband van bekende risicofactoren met remmervorming: FVIII-genmutatietype, FVIII-haplotype, HLA-haplotypen, familiale voorgeschiedenis van remmers, infecties, immunomodulerende genpolymorfismen (tumornecrosefactor-alfa [TNF  $\alpha$ ], interleukine-10 [IL-10], cytotoxisch T-lymfocytenantigeen-4 [CTLA4])
- Totaal FVIII-verbruik (in internationale eenheden [IU]) voor iedere proefpersoon
- FVIII-specifiek antistofisotype voor alle proefpersonen bij aanvang van het onderzoek en na elke 10 BD\*s

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De vorming van neutraliserende antilichamen (remmers) gericht tegen factor VIII is de ernstigste ziektegerelateerde complicatie van behandeling van hemofilie A en komt voor bij ongeveer 30% van de niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A. Het grootste risico op het ontstaan van factor-VIII-remmers bestaat in de eerste 20 blootstellingsdagen. Van de patiënten die remmers ontwikkelen, ontwikkelt 50% remmers in de eerste 20 blootstellingsdagen en 95% in de eerste 50 blootstellingsdagen. Profylactische factorvervangende therapie is nu een geaccepteerde benadering ter preventie van ernstige gewrichtsbloeding en artropathie.

Remmerontwikkeling is een complexe, multifactoriële immuunrespons waarbij zowel patiëntspecifieke als behandelinggerelateerde factoren betrokken zijn. Van de bekende risicofactoren is intensieve behandeling op jonge leeftijd significant gebleken. Klinische observaties duiden erop dat vroege profylaxe (te weten eerste blootstelling aan factor VIII bij afwezigheid van een bloeding) patiënten kan beschermen tegen remmerontwikkeling, met als doel het induceren van tolerantie voor factor VIII.

Eén van de patiëntspecifieke factoren die voor remmerontwikkeling predisponeren, betreft ernstige defecten in het factor-VIII-gen, zoals grote deleties, inversies (meestal intron-inversie) en stopmutaties. Dergelijke mutaties betekenen dat er geen endogene factor-VIII-productie bestaat en

derhalve dat het factor-VIII-eiwit niet aan het immuunsysteem kan worden aangeboden om centrale immunotolerantie te ontwikkelen. Als zulke patiënten een factor-VIII-product krijgen, ziet hun immuunsysteem dat als een lichaamsvreemd eiwit.

Bij de meeste profylactische regimes worden betrekkelijk hoge doses factor VIII toegepast, bijvoorbeeld 50 IE/kg driemaal per week, waarbij de behandeling tijdens of vlak na de eerste aanzienlijke gewrichtsbloeding wordt gestart. Dit betekent dat het factor-VIII-antigeen in hoge doses wordt toegediend op hetzelfde moment dat er sprake is van gevaarsignalen. Deze klinische studie is gebaseerd op de hypothese dat als dergelijke gevaarsignalen worden voorkomen en lage doses factor VIII worden gebruikt, dit het risico op ontwikkeling van factor-VIII-remmers kan doen afnemen.

Tot op heden zijn er geen prospectieve studies uitgevoerd om te onderzoeken of regelmatige, systematische blootstelling aan lage doses factor VIII in de eerste 50 blootstellingsdagen het risico op remmervorming kan verkleinen. Met deze studie wordt vastgesteld of een vroegtijdig profylactisch lagedosisregime, beginnend met eenmaal per week infusies, het remmerincidentiepercentage kan reduceren bij patiënten met ernstige en matig-ernstige hemofilie A.

## **Doel van het onderzoek**

### **Primaire doelstelling**

- De incidentie van remmervorming bij PUP\*s met ernstige of matig ernstige hemofilie-A bepalen tijdens de eerste 50 blootstellingsdagen (BD\*s), te beginnen met een profylactische behandeling van eenmaal per week samen met de minimalisering van immunologische risicosignalen

### **Secundaire doelstellingen**

- De algemene veiligheid en werkzaamheid bepalen tijdens de eerste 50 dagen van blootstelling aan ADVATE van een vroege profylactische behandeling van eenmaal per week, te beginnen eenmaal per week bij PUP\*s met ernstige of matig ernstige hemofilie-A
- Informatie verzamelen over de tijdelijke verbanden en moleculaire en cellulaire mechanismen betrokken bij de ontwikkeling van een immuunrespons op factor VIII (FVIII) tijdens de eerste 50 dagen van blootstelling aan ADVATE

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een prospectief, historisch gecontroleerd, eenarmig, internationaal fase-IIIb-multicenteronderzoek bij PUP\*s met ernstige of matig ernstige hemofilie-A. De remmerincidentie die bij deze vroege profylaxe wordt waargenomen, zal worden vergeleken met de incidentie die eerder werd waargenomen bij historische cohorten, waaronder het ADVATE PUP-onderzoek (Baxter onderzoeksnummer 060103; historische controle). Het geschatte aantal proefpersonen voor het onderzoek is 100 en het geschatte aantal

onderzoekscentra wereldwijd is ongeveer 75.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

ADVATE wordt via intraveneuze infusie toegediend in een dosering van  $25 \pm 5$  IE/kg eenmaal per week. Extra ADVATE-infusies (25-50 IE/kg) wegens bloedingen dienen te worden toegediend indien geïndiceerd. De maximale dosis voor extra infusies die eenmaal week per worden toegediend, is 50 IE/kg.

## Inschatting van belasting en risico

In fase-3/4-studies en surveillancestudies na toelating op de markt is aangetoond dat ADVATE veilig en werkzaam is bij de behandeling en preventie van bloedingen in diverse omstandigheden en patiëntenpopulaties, waaronder niet eerder behandelde patiënten. Op basis van het beschikbare bewijs (zie hierboven) worden geen andere extra risico's verwacht dan die beschreven zijn in de onderzoeksbrochure.

Dit nieuwe profylactische regime omvat verscheidene factoren:

- een laag aantal blootstellingsdagen voordat met de profylaxe wordt begonnen
- een lagedosis- en lagefrequentieregime
- jonge leeftijd bij aanvang van het regime
- minimalisering van immunologische gevaarsignalen

In het pilotonderzoek en andere studies is gebleken dat, wanneer op jonge leeftijd met profylaxe wordt begonnen, het risico op remmerontwikkeling niet toeneemt. Als eerder met profylaxe wordt begonnen, resulteert dat mogelijk in minder gewrichtsbloedingen en betere gewrichtsscores, en daardoor in een betere uitkomst voor de patiënt. Andere mogelijke voordelen van het regime:

- Vanwege de toediening eenmaal per week is een hulpmiddel voor centraalveneuze toegang niet nodig; dit elimineert de noodzaak van een chirurgische ingreep en voorkomt bijkomende celbeschadiging en het genereren van gevaarsignalen.
- De toedieningsfrequentie en de dosis kunnen worden verhoogd als de initiële dosis ineffectief is.
- Toediening eenmaal per week kan de therapietrouw verbeteren: in het beste geval is per week slechts één bezoek aan het hematologische centrum nodig (in tegenstelling tot het gebruikelijke regime van 3 keer per week).
- Lagere doses, minder vaak behandelingen en de preventie van remmers bieden farmaco-economische voordelen.

## Contactpersonen

### Publiek

Baxter

Industriestrasse 67  
1221 Wien  
AT

## Wetenschappelijk

Baxter

Industriestrasse 67  
1221 Wien  
AT

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersonen met ernstige en matig ernstige hemofilie-A (FVIII  $\leq 2\%$ )
  - Bepaalde FVIII-mutatietypen (bijv. grootschalige coupures in meerdere domeinen; nonsensmutaties; inserties/coupure/inversies die resulteren in een prematuur stopcodon; intron-22-inversies) kunnen worden gebruikt om een ernstig hemofilie-A-fenotype te staven wanneer laboratoriumtests FVIII-spiegels  $\geq 1\%$  laten zien vanwege afrondingsfouten of een carry-overeffect van een eerdere FVIII-toediening; er is een FVIII-test van een centraal laboratorium vereist om te bevestigen dat een proefpersoon in aanmerking komt voor deelname.
2. Proefpersonen  $< 1$  jaar oud
3. Proefpersonen moeten  $\leq 3$  dagen hebben blootgestaan aan een willekeurig FVIII-concentraat of FVIII bevattend middel, gebruikt voor de behandeling van kleine bloedingen (bloedingen waarvoor niet meer dan 2 infusies per keer nodig waren), of voor preventieve infusies of voorzorgsinfusies na mogelijke verwonding
4. Proefpersonen die zijn besneden, mogen alleen deelnemen indien bloedingsproblemen in verband met de besnijdenis de oorzaak waren voor de eerste diagnose hemofilie-A en indien niet meer dan 2 BD\*s van FVIII nodig waren

5. Geschikte veneuze toegang (zonder dat het nodig is een hulpmiddel voor centraal veneuze toegang [CVAD] te plaatsen) zoals vastgesteld door de arts
6. Schriftelijke geïnformeerde toestemming van wettelijk bevoegde vertegenwoordiger(s)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Levensbedreigende aandoeningen (intracraniale bloeding, ernstig trauma), of noodzaak tot het ondergaan van een operatie op het moment van opname in het onderzoek
2. Bewijs van aanwezigheid van remmer  $\geq 0,6$  BU in de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-test aan het begin van het onderzoek (monsters kunnen opnieuw worden onderzocht met behulp van lupusongevoelige remmertests om de hoeveelheid vals-positieve remmer te verkleinen)
3. Aangeboren of verworven hemostasedefect anders dan hemofilie-A
4. Elke klinisch significante, chronische aandoening anders dan hemofilie-A
5. Bekende overgevoeligheid voor ADVATE of een van de bestanddelen ervan
6. Elke geplande electieve operatie die niet kan worden uitgesteld tot na de eerste 20 BD\*s
7. Deelname aan het Hemofilierecorder-PUP-onderzoek (Hemophilia Inhibitor PUP Study, HIPS)
8. Gebruik van rodebloedcel-, bloedplaatjes- of leukocytenconcentraten, of plasma
9. Toediening van een geneesmiddel dat de coagulatie of bloedplaatjesfunctie beïnvloedt
10. Systemische toediening van een immunomodulerend geneesmiddel (bijv. chemotherapie, intraveneuze glucocorticoïden)
11. Deelname aan een ander klinisch onderzoek waarmee een onderzoeksgeneesmiddel (OG) of hulpmiddel is gemoeid binnen 30 dagen voorafgaand aan opname in het onderzoek of tijdens de loop van dit onderzoek

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd     |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Preventie               |

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 07-09-2012  
Aantal proefpersonen: 6  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: ADVATE antihemofiliefactor (recombinant), plasma/albuminevrije methode (rAHF-PFM), octocog alfa  
Generieke naam: ADVATE (rAHF-PFM)  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-12-2011  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-09-2012  
Soort: Eerste indiening  
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  | EUCTR2011-000410-18-NL |
| CCMO     | NL38458.091.11         |