

# Een fase 1b, dosisescalatieonderzoek naar de veiligheid, farmacokinetiek en pharmacodynamiek van stollingsfactor VIIa (recombinant) in congenitale haemophilie A- of B-patienten

Gepubliceerd: 31-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De farmacokinetische en pharmacodynamische eigenschappen van drie doseringen van stollingsfactor VIIa (recombinant) in congenitale haemophilie A- of B-patienten te onderzoeken. De veiligheid van drie doseringen van stollingsfactor VIIa (recombinant...

|                             |                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36958

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Fase 1b-onderzoek naar rFVIIa

### Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

Haemophilie (bloederziekte)

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** GTC Biotherapeutics, Inc

**Overige ondersteuning:** GTC Biotherapeutics;Inc

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Haemophilie A, Haemophilie B, recombinante stollingsfactor VIIa

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Pharmacokinetische parameters:

Terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ); oppervlakte onder de

concentratie-versus-tijd-curve, zowel van tijd 0 tot de laatst gemeten

concentratie ( $AUC_{0-t}$ ) als van tijd 0 tot oneindig ( $AUC_{0-inf}$ ); Mean Residence

Time (MRT); klaring (Cl); distributievolume gedurende steady state ( $V_{ss}$ );

maximumconcentratie ( $C_{max}$ ); en tijd van maximale concentratie ( $t_{max}$ ).

Pharmacodynamische parameters:

Thrombinegeneratie-testuitslag (uitgevoerd bij lage en hoge concentraties

tissue factor, en met toegevoegde plaatjes), inclusief 'lag time', tijd tot

piek, piek, en endogene thrombinepotentiaal (ETP); activated partial

thromboplastin time (aPTT); prothrombin time (PT). FVIIa wordt ook beschouwd

als pharmacodynamische parameter.

### Secundaire uitkomstmaten

Lichamelijk onderzoek, ECGs, vitale tekenen, klinische laboratoriumonderzoeken

(chemie, haematologie, urinalysis), immunologische testen (waaronder ook opslag

van een monster voor toekomstig gebruik), en vervolgen van 'adverse events'.

De coagulatieparameters (de pharmacodynamische markers zoals

prothrombine-fragmenten F1+2 [F1+2], D-dimeer, en TAT) zullen eveneens gebruikt worden om de veiligheid van het geneesmiddel te onderzoeken.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Factor VIIa is een goede therapeutische optie om haemophiliepatienten te behandelen die antilichamen hebben ontwikkeld tegen factor VIII of IX. GTC beoogt met de nieuwe humaan-recombinant-factor VIIa een goede therapie te ontwikkelen om haemophiliepatienten te behandelen.

### Doel van het onderzoek

De farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van drie doseringen van stollingsfactor VIIa (recombinant) in congenitale haemophilie A- of B-patienten te onderzoeken.

De veiligheid van drie doseringen van stollingsfactor VIIa (recombinant) in congenitale haemophilie A- of B-patienten te onderzoeken.

### Onderzoeksopzet

In totaal zullen 15 mannelijke patienten met haemophilie A of B (met of zonder inhibitoren) twee doseringen van rhVIIa ontvangen.

Het eerste cohort bestaat uit 10 patienten wie een lage dosis ontvangen. Na evaluatie van de veiligheidsdata en enkele coagulatieparameters tot en met 24-36 uur na de toediening door de Data Monitoring Committee, zal cohort 2 van start gaan. Dit cohort wordt gevormd door 5 patienten uit cohort 1 en 5 nieuwe patienten. Deze patienten ontvangen een intermediaire dosis. Na evaluatie van de veiligheidsdata en enkele coagulatieparameters tot en met 24-36 uur na de toediening door de Data Monitoring Committee, zal cohort 3 van start gaan. In cohort 3 ontvangen patienten een hoge dosis. Dit cohort bestaat uit de 5 patienten wie deelnamen aan cohort 1 maar niet aan cohort 2, en de nieuwe 5 patienten uit cohort 2. Hierdoor zal elke dosis tienmaal toegediend worden.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

rhFVIIa zal intraveneus worden toegediend in lage, intermediaire en hoge doseringen als bolus in 2-3 minuten. Elke patient zal tweemaal een verschillende dosis ontvangen.

### Inschatting van belasting en risico

De onderzoeksdagen zijn intensief als gevolg van de relatief talrijke bloedafnames. Het inbrengen van de canule kan pijnlijk zijn en een blauwe plek veroorzaken. Er bestaat een potentieel risico op verstoring van de stolling, maar de risico's voor de vrijwilligers zijn klein, omdat zij een bloedingsneiging hebben.

## Contactpersonen

### Publiek

GTC Biotherapeutics, Inc

Crossing Boulevard 175  
Framingham MA 01702  
US

### Wetenschappelijk

GTC Biotherapeutics, Inc

Crossing Boulevard 175  
Framingham MA 01702  
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)

1. Mannen met een diagnose van matige of ernstige congenitale haemophilie A en/of B (met of zonder inhibitoren)
2. In de leeftijd van 18 jaar en ouder, tot en met 75 jaar.
3. In staat zijn om de voorwaarden van het protocol te begrijpen en bereid om hieraan te voldoen.
4. Hebben het informed consent gelezen, begrepen, en gegeven.

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

1. Een andere stollingsstoornis dan haemophilie A of B.
2. Een lichaamsgewicht >105 kg (231 lb).
3. Immuungecompromitteerd (i.e. een patient mag niet systemische immunosuppressiva gekregen hebben <30 dagen voor inclusie, CD4-telling bij keuring moet >200/ $\mu$ l zijn).
4. Een bekende allergie of hypersensitiviteit voor konijnen.
5. Thrombocyten <100 000/mL.
6. Een grote chirurgische ingreep (e.g. orthopedisch, abdominaal) binnen een maand voor de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
7. Een actieve bloeding, waarvoor de patient behandeld wordt, of de behandeling voor een bloeding was gestaakt binnen 24 uur voor het tijdstip van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
8. Heeft een factor VII- of VIIa-bevattend product (als plasmaproduct of recombinant) gekregen binnen 72 uur voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
9. Heeft een ander onderzoeksgeneesmiddel gekregen binnen 30 dagen voor de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of het is te verwachten dat een ander onderzoeksgeneesmiddel tijdens het onderzoek zal worden toegediend.
10. Een klinisch relevante lever- (leverenzymen >3 maal de bovenste limiet van normaal) en/of nierstoornis (creatinine >2 maal de bovenste limiet van normaal)
11. Een voorgeschiedenis van arteriele en/of veneuze thrombembolische aandoeningen (zoals myocardinfarct, ischaemische CVA, TIA, diep-veneuze thrombose, of longembolie) binnen twee jaar voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel; een arteriele stent in situ of klinisch significante artherosclerotische ziekte (e.g. angina pectoris, perifere vasculaire ziekte).
12. Gebruik van enige anticoagulans voor arteriele/veneuze obstructie en/of atriumfibrilleren binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
13. Een actieve maligniteit (personen met huidkanker anders dan melanoom zijn toegestaan).
14. Elke levensbedreigende ziekte of andere ziekte of aandoening welke, naar de mening van de onderzoeker, een potentiële bedreiging voor de patient kan inhouden, of interfereert met de onderzoeksdeelname of met de onderzoeksuitkomst.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-11-2012

Aantal proefpersonen: 9

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Stollingsfactor VIIa (recombinant)

Generieke naam: Stollingsfactor VIIa (recombinant)

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-08-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 12-10-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 08-11-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |

## 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  | EUCTR2012-002285-13-NL |
| CCMO     | NL41575.058.12         |