

Een fase-3 klinisch onderzoek ter bepaling van de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van rVWF:rFVIII en rVWF voor de behandeling van bloedingsepisoden bij proefpersonen die werden gediagnosticeerd met de ziekte van von Willebrand

Gepubliceerd: 30-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: • Beoordeling van de farmacokinetiek (PK) van rVWF:rFVIII en rVWF en beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van rVWF:rFVIII en rVWF voor de behandeling van bloedingsepisoden bij proefpersonen met ernstige, erfelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38008

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Baxter 071001

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Erfelijk tekort van de Von Willebrand Factor in het bloed, Stollingsziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Baxter

Overige ondersteuning: Farmaceutisch industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedingsepisoden, Farmacokinetiek (PK), Recombinant von Willebrand Factor, Ziekte van von Willebrand

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aantal proefpersonen bij wie de behandeling van bloedingsepisoden succesvol was

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

- Aantal behandelde bloedingsepisoden waarvoor de werkzaamheid als *uitstekend* of *goed* werd beoordeeld
- Aantal infusies en rVWF:rFVIII- en/of rVWF-eenheden per bloedingsepisode

Veiligheid

- Ontwikkeling van remmende of totaalbindende antilichamen tegen VWF
- Ontwikkeling van remmende antilichamen voor FVIII
- Ontwikkeling van antilichamen tegen CHO-eiwitten (ovariumcellen van de Chinese hamster), IgG (immunoglobuline G) van muizen en recombinant furine
- Incidentie van trombose
- Andere aan het experimenteel product gerelateerde bijwerkingen, zoals

klinisch significante veranderingen in de parameters van
routinelaboratoriumonderzoek (hematologie en klinische chemie) en vitale
parameters

Farmacokinetiek

- Oppervlakte onder curve *plasmaconcentratie versus tijd* met de tijd van 0 tot oneindig (AUC_{0-∞} */dosis); oppervlakte onder curve *plasmaconcentratie versus tijd* met de tijd van 0 tot 96 uur (AUC_{0-96 uur}/dosis); gemiddelde verblijfsduur (MRT); klaring (CL); incremental recovery (IR), eliminatiehalfwaardetijd (T_{1/2}); volume van verdeling in stabiele toestand (V_{ss}) van VWF ristocetine cofactor (VWF:RCo), VWF-antigeen (VWF:Ag), VWF-collageenbinding (VWF:CB) en FVIII.
- In-vivo-recovery (IVR) van VWF:RCo, VWF:Ag en VWF:CB.
- Vergelijking bij de afzonderlijke proefpersonen van de farmacokinetiek van VWF:RCo, VWF:CB en VWF:Ag bij de nulmeting en na 6 maanden bij een subgroep van minimaal 20 proefpersonen met ernstige VWD (ten minste 6 proefpersonen met VWD type

Verkenkende eindpunten

- Subjectieve beoordeling van hemostatische effectiviteit
- De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) zal met twee programma*s worden gemeten als verkennende eindpunten:
- Algemeen: SF-36-scores: lichamelijke score (Physical Component Score/PCS) en geestelijke score (Mental Component Score/MCS), Short Form-36

- Ziektespecifiek: totaalscore op de niet-gevalideerde vragenlijst over het

effect van VWD

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van de studie is het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van rVWF:rFVIII en rVWF en beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van rVWF:rFVIII en rVWF voor de behandeling en preventie van bloedingsepisoden bij proefpersonen met ernstige, erfelijke ziekte van von Willebrand (VWD). Het verwachte voordeel voor iedere proefpersoon is substantieel gedurende deze fase III studie. De proefpersoon kan profijt hebben van de product combinatie dat de excessieve toediening van FVIII verlaagd. Variaties in de VWF multimeer compositie kunnen leiden tot variabiliteit met betrekking tot de behandeling en het voorkomen van bloedingen in VWD patiënten, met name bij mucosale bloedingen welke erg problematisch zijn. De productie van rVWF door Baxter bevat lage ultra-large molecular weight (ULMW) multimeren, welke splitsen door de endogene ADAMTS13 van de patiënt. Dit kan leiden tot verbeterde plaatjes en collageen binding en daardoor een beter in te schatten uitkomst van de behandeling. Door het gebruik van een recombinant product wordt het risico op besmetting met virussen of varianten van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, geassocieerd met het gebruik van producten van humane of dierlijke afkomst, vrijwel weggenomen. In dit stadium van productontwikkeling is het voornaamste maatschappelijke belang een beter begrip van de geavanceerde behandelingsmogelijkheden voor VWD en een verhoogde product beschikbaarheid.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Beoordeling van de farmacokinetiek (PK) van rVWF:rFVIII en rVWF en beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van rVWF:rFVIII en rVWF voor de behandeling van bloedingsepisoden bij proefpersonen met ernstige, erfelijke ziekte van von Willebrand (VWD)

Secundaire doelstellingen:

- Vergelijking van de PK-parameters van rVWF alleen of in combinatie met rFVIII bij proefpersonen met VWD type 3
- Onderzoek van de PK-parameters van rVWF bij proefpersonen met ernstige VWD of VWD type 2N
- Werkzaamheidsbeoordeling, veiligheid en verdraagbaarheid voor hemostase van rVWF:rFVIII en rVWF bij proefpersonen met VWD die het experimenteel product krijgen voor de behandeling van bloedingsepisoden

- Evaluatie van de verdraagbaarheid en veiligheid van rVWF, inclusief de ontwikkeling van remmende en totaalbindende antilichamen tegen VWF en klinisch significante wijzigingen in de laboratoriumparameters na toediening van het geneesmiddel
- Beoordeling van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)

Onderzoeksopzet

fase 3-, multicentrisch, klinisch open-label-onderzoek, behalve voor de PK50-groep (enkelblind)

Onderzoeksproduct en/of interventie

• Bij proefpersonen (uitsluitend type 3) die deelnemen aan de cross-over-groep voor farmacokinetiek (PK 50-groep) wordt de farmacokinetiek twee keer onderzocht: de eerste keer na een infusie van 50 IE/kg VWF:RCo rVWF en een infusie van 38,5 IE/kg FVIII en de tweede keer na een infusie van 50 IE/kg VWF:RCo rVWF en een infusie van een zoutoplossing (placebo). De volgorde van de PK-tests is gerandomiseerd en blind. • Proefpersonen die deelnemen aan de PK 80-groep, krijgen één infusie van 80 IE/kg VWF:RCo rVWF aan het begin van het onderzoek en een tweede na ten minste 6 maanden in het onderzoek. Behandeling en preventie van bloedingsepisoden: Een eerste dosis van 40-60 IE/kg VWF:RCo (+ 30-45 IE rFVIII/kg) zal via een infuus worden gegeven voor behandeling/preventie van bloedingsepisoden. Volgende doses, indien nodig, zijn 20-60 IE VWF: RCo IE/kg toegediend met een tussentijd tot 24 uur voor behoud van niveaus VWF:RCo en FVIII van ten minste 30 IE/dl zo lang als de onderzoeker dit nodig acht. Bijkomende doses rFVIII zullen met het rVWF-product worden toegediend indien de plasma-FVIII-spiegels dalen tot onder 30 IE/dl tijdens de behandelingsperiode.

Inschatting van belasting en risico

Zie tabel 20.2, 20.4 en 20.5 van het protocol voor een compleet overzicht van de studievizites en -procedures.

Samenvatting van de te ondergane procedures:

- Ondertekening toestemmingsformulier: tijdens screeningsbezoek
- Lichamelijk onderzoek: tijdens alle bezoeken
- Lichaamsfuncties: tijdens alle bezoeken
- ECG: tijdens screeningsbezoek, baseline-bezoek en PK-infusie bezoek
- Vragenlijsten over kwaliteit van leven: tijdens baseline-bezoek en beëindigingsbezoek
- Bloedanalyse en urine-analyse: tijdens alle bezoeken
- Zwangerschapstest: tijdens screeningsbezoek
- Dagboek voor proefpersonen: tijdens alle bezoeken behalve screeningsbezoek en PK-infusiebezoeken

De meest voorkomende bijwerkingen van therapie met een nieuw eiwit zijn:

- risico op overgevoelige reacties (jeuk, druk op de borst, kortademig, lage bloeddruk en anafylaxie)
- risico op formatie van antilichamen welke de werking van de studiemedicatie remmen
(mogelijk verdere behandeling niet effectief)
- risico op trombose
- Mogelijk risico op infectieuze virussen
- Koorts

Bekende bijwerkingen van recombinant factor VIII (rFVIII, Advate):
vreemde smaak in de mond, jeuk, duizeligheid, hoofdpijn, katheter gerelateerde infectie, koude rillingen, opvliegers, diarree, zweten, misselijkheid, pijn in de maag, pijn op de borst, langer bloeden na post-operatieve drain verwijderen, verlaagd hematocriet, zwellen van de ledematen, kortademig, koorts, verlaagde FVIII waarden en post-operatief ongespecificeerd bloedstolsel op de plek van de operatie.

Contactpersonen

Publiek

Baxter

Industriestrasse 67
Vienna 1221
AT

Wetenschappelijk

Baxter

Industriestrasse 67
Vienna 1221
AT

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)

- De proefpersoon werd gediagnosticeerd met:
Type 1 (VWF:RCo < 20 IE/dl) of,
Type 2A (VWF:RCo < 20 IE/dl), Type 2B (gediagnosticeerd per genotype), Type 2N (FVIII:C < 10% en historisch gedocumenteerde genetica), Type 2M of,
Type 3 (VWF:Ag ≤ 3 IE/dl) of,
Ernstige VWD met een medische voorgeschiedenis waar vervangingstherapie met von Willebrand Factor concentraat nodig was om bloeding te controleren.
- De proefpersoon die deelneemt voor de behandeling van bloedingen, heeft in de 12 maanden vóór registratie ten minste 1 gedocumenteerde bloeding gehad (medische voorgeschiedenis) waarvoor vervanging van de stollingsfactoren nodig waren voor VWF.
- De proefpersoon heeft een Karnofsky-score van ≥ 60.
- De proefpersoon is ten minste 18 jaar en ten hoogste 65 jaar oud op datum van de registratie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De proefpersoon is gediagnosticeerd met pseudo-VWD of een erfelijke of niet-erfelijke stollingsaandoening anders dan VWD (bv. kwalitatieve en kwantitatieve stoornissen in de bloedplaatjes of verhoogde PT/INR (protrombinetijd/international normalized ratio) > 1.4).
- De proefpersoon heeft een gedocumenteerde voorgeschiedenis van VWF:RCo halfwaardetijd van < 6 uur.
- De proefpersoon vertoonde in het verleden of bij screening een VWF-remmer.
- De proefpersoon had in het verleden of heeft nu een FVIII-remmer (factor VIII) met een titer van ≥ 0,4 BU (op Nijmegen-assay) of ≥ 0,6 BU (op Bethesda-assay).
- De proefpersoon heeft bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de onderzoeksgeneesmiddelen, zoals eiwitten van muizen of hamsters.
- De proefpersoon heeft een medische voorgeschiedenis van immuunaandoeningen, met uitzondering van seizoensgebonden allergische rinitis/conjunctivitis, lichte astma, voedselallergieën of allergieën tegen dieren.
- De proefpersoon heeft een medische voorgeschiedenis van trombo-embolie.
- De proefpersoon is hiv-positief en heeft een absoluut aantal CD4-cellen van < 200/mm³.
- De proefpersoon is gediagnosticeerd met een hart- en vaatziekte (NYHA-klasse 1-4 [New York Heart Association]).

- De proefpersoon heeft een acute ziekte (bv. influenza, griepachtig syndroom, allergische rinitis/conjunctivitis, niet-seizoensgebonden astma) bij de screening.
- De proefpersoon is gediagnosticeerd met een significante leverziekte bewezen door een van de volgende: alanine aminotransferase (ALT) in serum van 5 keer de bovengrens van normaalwaarden; hypoalbuminemie; portale hypertensie (bv. aanwezigheid van splenomegalie zonder andere uitleg, voorgeschiedenis van oesofagusvarices).
- De proefpersoon is gediagnosticeerd met een nierziekte en het kreatinineniveau in serum bedraagt ≥ 2 mg/dl.
- De proefpersoon heeft in het oordeel van de onderzoeker een andere, gelijktijdige klinisch significante aandoening (bv. hoge bloeddruk die niet onder controle is) waardoor er bijkomende risico's kunnen zijn voor de proefpersoon.
- De proefpersoon is behandeld met een immuunmodulerend geneesmiddel, behalve een plaatselijke behandeling (bv. zalf, neusspray) in de 30 dagen voordat de proefpersoon het informatie- en toestemmingsformulier heeft ondertekend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-07-2012
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Advate

Generieke naam:	Recombinant Factor VIII
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Recombinant von Willebrand Factor
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-024108-84-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01410227
CCMO	NL37484.078.11