

Een fase 2/3, multicenter, open-label onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetica van gePEGyleerd recombinant factor VIII (BAX 855) toegediend voor profylaxe en behandeling van bloedingen in eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 17-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling is het vergelijken van het jaarlijkse aantal bloedingsepisodes (ABR; annualized rates of bleeding episodes) tussen deelnemers die een profylactische BAX 855-dosering krijgen en deelnemers die een *on-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39872

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROLONGATE - gePEGyleerd rFVIII (BAX 855) in hemofilie A

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Ernstige hemofilie A

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Baxter

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BAX 855, Ernstige hemofilie A, Fase 2/3, Open label studie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het jaarlijkse aantal bloedingsepisodes (Annualized Bleeding Rate (ABR))

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

- * Succespercentage van BAX 855 bij de behandeling van bloedingsepisodes
- * Aantal infusies met BAX 855 dat nodig is om bloedingsepisodes te behandelen
- * Lengte van de periodes tussen de bloedingsepisodes
- * Inname van gewichtsgerelateerde BAX 855

Veiligheid:

- * Voorkomen van bijwerkingen (AE; adverse events) en ernstige bijwerkingen (SAE; serious adverse events)
- * Veranderingen in vitale functies en klinische laboratoriumparameters (hematologie, klinische chemie en lipiden)
- * Immunogeniciteit: antilichamen die FVIII remmen, antilichamen die binden aan

FVIII, BAX 855 en PEG, en anti-CHO-antilichamen

Door de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO*s; patient reported outcomes):

Veranderingen in de volgende PRO*s:

- * Ernst van bloedingen en pijn, gemeten met behulp van de Haemo-SYM-vragenlijst
- * Fysieke HRQoL, bepaald aan de hand van de SF-36-vragenlijst

Farmacokinetiek:

PK-parameters van BAX 855 gebaseerd op FVIII-activiteit na een eerste, enkelvoudige BAX 855-dosering en na een blootstellingsperiode van * 50 dagen (ED*s; exposure days) aan BAX 855 en vergeleken met ADVATE PK

1. Primaire PK-parameters zijn:

- plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$)
- gemiddelde verblijftijd (MRT; mean residence time)
- totale lichaamsklaring (CL; total body clearance)
- *incremental recovery* (IR) in de loop van de tijd

2. Andere PK-parameters:

- gebied onder de concentratie versus tijd curve van 0 tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$)
- Ogenscheinlijk volume van distributie bij 'steady state' (V_{ss})
- Maximale plasma concentratie C_{max}
- Tijd tot maximale concentratie in plasma (T_{max})

Mogelijke uitkomst(en)

PRO*s

* Veranderingen in de volgende PRO*s:

- Nut voor de gezondheid, bepaald met behulp van de EQ-5D
- Tevredenheid/voorkeur behandeling van de patiënt, bepaald met behulp van de

Vragenlijst Tevredenheid (Satisfaction Question Set)

- Mate van activiteit van de patiënt

* Gebruik van de gezondheidszorg

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A is een X-gebonden, recessieve, aangeboren bloedingsstoornis die veroorzaakt wordt door een tekort aan of niet goed functionerende stollingsfactor VIII. De afwezigheid van factor VIII leidt tot *spontane* bloedingen (die voornamelijk optreden in de gewrichten, spieren en, minder vaak, in de weke delen) en overmatig bloeden na trauma of letsel. De gangbare behandeling van hemofilie A bestaat uit factor VIII-substitutie met uit plasma gewonnen (pFVIII) of recombinante (rFVIII) factor VIII-concentraten.

De beoogde indicatie voor BAX 855 is behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A. De onderzoeksopzet voldoet aan de aanbevelingen in EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 voor onderzoek naar factor VIII bij hemofilie A.

Het onderzoeksgeneesmiddel in dit onderzoek is BAX 855, gePEGyleerd recombinant factor VIII (rFVIII), dat bedoeld is voor gebruik als langwerkende factor VIII-substitutietherapie voor de profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A. De gangbare behandeling bij ernstige hemofilie A omvat de on-demandbehandeling van bloedingen en profylaxe om bloedingen te voorkomen. Omdat de halfwaardetijd van huidige factor VIII-producten tussen de 12 en 14 uur ligt, is bij huidige profylactische behandelingen om de andere dag een infusie met factor VIII nodig, of iedere 2-3 dagen wanneer de behandeling gebaseerd is op het individuele PK-profiel van iedere patiënt. Door het PEGyleren van factor VIII wordt de halfwaardetijd van factor VIII verlengd. De bedoeling daarvan is de toedieningsfrequentie te verlagen met behoud van een therapeutisch voordeel dat vergelijkbaar is met dat van bestaande factor VIII-producten, het gemak voor en de therapietrouw van patiënten te verbeteren, en daardoor de algemene gezondheidsuitkomsten te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling is het vergelijken van het jaarlijkse aantal bloedingsepisodes (ABR; annualized rates of bleeding episodes) tussen deelnemers die een profylactische BAX 855-dosering krijgen en deelnemers die een *on-demand*-behandeling ontvangen.

Secundaire doelstellingen

De belangrijkste secundaire doelstelling is het inschatten van het succespercentage van BAX 855 in de behandeling van bloedingsepisodes.

- Het bepalen van het succes van BAX 855 in de behandeling van bloedingsepisodes op basis van het aantal BAX 855-infusies dat nodig is om een bloedingsepisode te behandelen en op basis van de lengte van de periodes tussen de bloedingsepisodes
- Het vergelijken van de totale gewichtsgerelateerde inname van BAX 855 bij ieder doseringsschema
- Het bepalen van de immunogeniciteit van BAX 855
- Het bepalen van de veiligheid van BAX 855.
- Het bepalen van de PK-parameters van BAX 855 na de eerste en herhaalde toediening
- Het bepalen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL; Health Related Quality of Life) in de loop van de tijd bij deelnemers die BAX 855 toegediend krijgen, dmv de Heamo-SYM en SF36 vragenlijsten.

Verkennde doelstellingen

- Het bepalen van het nut voor de gezondheid (met behulp van de EQ-5D vragenlijst), patienttevredenheid, mate van activiteit en gebruik van de gezondheidszorg in de loop van de tijd bij deelnemers die BAX 855 toegediend krijgen

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase 2/3, multicenter, open-label onderzoek met 2 armen met in totaal ongeveer 132 adolescenten (12-18 jaar) en volwassenen (*18-65 jaar) mannelijke PTP's met ernstige hemofilie A naar de werkzaamheid, veiligheid en PK van BAX 855 en naar de HRQoL van patienten die BAX 855 krijgen toegediend. De patienten worden opgenomen in 1 van de volgende 2 onderzoeksarmen: profylaxe met BAX 855 in een dosering van 45 IE/kg tweemaal per week (Arm A) of *on-demand*-behandeling met BAX 855 dosering van 10-60 IE/kg (Arm B). Een groep van 25 deelnemers wordt geincludeerd als een PK subgroep van Arm A.

Voor een uitgebreid overzicht, zie protocol sectie 8.

Voor Nederland is alleen de volwassenen groep van toepassing.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een niet-gerandomiseerde, open label, behandelregime vergelijkende klinische studie. Patientten zullen worden opgenomen in de profylaxe (Arm A) of de 'on-demand' behandeling (Arm B), volgens het type Factor VIII behandeling de patientten krijgen voorafgaand aan de studie. Patientten die nu profylaxe krijgen zullen worden opgenomen in de profylaxe arm (Arm A). Patientten die eerste 'on-demand'behandeling ontvingen zullen worden opgenomen in de 'on-demand' arm (Arm B). Als de 'on-demand' arm vol is (17 patientten), zullen patientten die voor de studie begon 'on-demand' behandeling kregen, worden opgenomen in de profylaxe behandeling (Arm A). De 2 behandelarmen zijn als volgt: - Arm A: profylaxe met BAX 855, 2 maal per week toegediend (elke 3-4 dagen) met een dosis van 45 +/- 5 IE/kg voor >50 EDs (N=115 patientten) - Arm B: 'on-demand' behandeling met BAX 855 met een dosis van 10-60 +/- 5 E/kg voor een duur van ongeveer 6 maanden (N=17 patientten)

Inschatting van belasting en risico

Preklinische onderzoeksresultaten duiden op een veiligheidsprofiel van BAX 855 dat vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel van ADVATE. Het veiligheidsprofiel van BAX 855 na infusie bij mensen wordt verwacht vergelijkbaar te zijn met dat van ADVATE. De vaakst gemelde bijwerkingen met ADVATE die werden beschreven in post-marketing uitgevoerde klinische onderzoeken waren onder andere: FVIII-remmers, koorts en hoofdpijn. Allergische overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld met ADVATE en hebben zich geuit als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, hevig blozen, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus. Aanvullende veiligheidservaring met ADVATE staat in het onderzoeks dossier van ADVATE.

Omdat BAX 855 een gePEGyleerde vorm van ADVATE is, is het mogelijk dat er aan PEG gerelateerde bijkomende toxiciteit kan optreden. BAX 855 kan mogelijk een reactie aangaan met reeds aanwezige antistoffen tegen PEG, met een klinische overgevoelighedsreactie tot gevolg. Er is ook een potentieel risico op de vorming van antistoffen tegen PEG of BAX 855 na toediening van BAX 855. De PEG-component van BAX 855 zou bij opname in weefsels gescheiden kunnen raken van de factor VIII-molecuul. Deze accumulatie kan leiden tot de vorming van macrofagen (schuimcellen), die als functie hebben de PEG-moleculen actief te verwijderen. In preklinische onderzoeken is de aanwezigheid van deze *schuimmacrofagen* niet in verband gebracht met bijwerkingen. Tot nu toe is BAX 855 toegediend als een enkelvoudige dosis van 30 IE/kg aan 9 proefpersonen en als een enkelvoudige dosis van 60 IE/kg aan 10 proefpersonen met ernstige hemofilie A in een fase I-onderzoek (Baxter klinisch onderzoek 261101).

Op basis van de gegevens uit dit onderzoek wordt momenteel niet verwacht dat toediening van BAX 855 aan mensen andere risico*s heeft dan de risico*s die gerelateerd zijn aan ADVATE. Aanvullende gegevens over de risico*s en voordelen

staan in het onderzoeksdossier van BAX 855.

Op basis van de vergelijkbaarheid van BAX 855 en ADVATE, het preklinische veiligheidsprofiel van BAX 855 en de gegevens uit het fase I-onderzoek beschouwt Baxter het risico/voordeelprofiel van BAX 855 als acceptabel.

Op basis van de gegevens uit het fase I-onderzoek lijkt BAX 855 veilig te zijn en goed verdragen te worden na toediening van een enkelvoudige dosis. De gemiddelde T1/2 van BAX 855 was 1,4 en 1,5 keer langer in vergelijking met ADVATE in respectievelijk cohort 1 en cohort 2, wat een verlengde circulatie van BAX 855 ten opzichte van ADVATE aantoont. De dosering dient tweemaal per week toegediend te worden, met intervallen van 3 en 4 dagen.

Contactpersonen

Publiek

Baxter Innovations GmbH

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Wetenschappelijk

Baxter Innovations GmbH

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * De patient en/of zijn/haar wettelijk vertegenwoordiger heeft (hebben) vrijwillig een informatie- en toestemmingsformulier getekend
- * De patient is op het moment van screening tussen de 12 en 65 jaar oud
- * De patient is een man met ernstige hemofilie A (minder dan 1% FVIII-stollingsactiviteit). Dit is bevestigd door het centrale laboratorium tijdens screening na afloop van een passende *wash-out*-periode, of door een gedocumenteerde FVIII-stollingsactiviteit van $< 1\%$
- * De patient is eerder behandeld met uit plasma verkregen FVIII-concentraten of recombinant FVIII gedurende *150 gedocumenteerde blootstellingsdagen (ED*s; exposure days)
- * De patient krijgt momenteel profylaxe of *on-demand*-behandeling met FVIII
- * De patient had tijdens de screening een Karnofsky-score van * 60
- * De patient is ofwel negatief voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV-) ofwel HIV+ met een stabiel ziektebeeld en een CD4+-telling van > 200 cellen/mm³, bevestigd door het centraal laboratorium tijdens screening
- * De patient is negatief voor het hepatitis C-virus (HCV-) bij een antilichaam- of PCR-test (indien positief dan zal antilichaamtiter bevestigd worden door de PCR), bevestigd door het centraal laboratorium tijdens screening; of HCV+ met chronische, stabiele hepatitis
- * De patient is in staat en bereid te voldoen aan de voorwaarden van het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * De patient heeft detecteerbare FVIII-remmende antilichamen (* 0,4 BU bij gebruik van de Nijmegenmodificatie van de Bethesda-test), bevestigd door het centraal laboratorium tijdens screening
- * De patient heeft een geschiedenis van FVIII-remmende antilichamen (* 0,4 BU bij gebruik van de Nijmegenmodificatie van de Bethesda-test of * 0,6 BU bij gebruik van de Bethesda-test) voorafgaand aan screening
- * De patient is gediagnosticeerd met een ander erfelijk of verworven hemostatisch defect dan hemofilie A (bijv. kwalitatieve trombocytendefecten of de ziekte van von Willebrand)
- * De patient heeft een bekende overgevoeligheid voor muis- of hamstereiwitten, PEG of Tween 80
- * De patient lijdt aan ernstige chronische leverdisfunctie [bijv. * 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde van alanine aminotransferase (ALT), bevestigd door het centraal laboratorium tijdens screening, of een vastgesteld INR $> 1,5$]
- * De patient heeft ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine $> 2,0$ mg/dl), bevestigd door het centraal laboratorium tijdens screening
- * De patient gebruikt momenteel andere gePEGyleerde geneesmiddelen (of heeft deze recent (< 30 dagen) gebruikt) voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, of wordt geacht dit soort geneesmiddelen te gebruiken tijdens het onderzoek

- * De patient heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan opname in dit onderzoek deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek naar een onderzoeksproduct of -hulpmiddel, of wordt geacht deel te nemen aan een ander klinisch onderzoek naar een onderzoeksproduct of -hulpmiddel tijdens dit onderzoek
- * De patient lijdt aan een medische, psychiatrische of cognitieve aandoening of gebruikt drugs/alcohol op een wijze die, volgens de onderzoeker, de veiligheid van of naleving door de deelnemer beïnvloedt
- * De patient is een familielid of werknemer van de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-12-2013
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ADVATE
Generieke naam:	recombinante stollingsfactor (rFVIII)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	BAX 855

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2012-003599-38-NL

NCT01736475

NL42730.018.13