

Een open-label, multicenter, fase I/III-, cross-overonderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van recombinant stollingsfactor VIII (rFVIII) ten opzichte van recombinant humaan antihemofiliefactor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) bij patiënten met hemofilie A, met herhaalde farmacokinetische analyses en beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid

Gepubliceerd: 24-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De studie doelstellingen zijn het bepalen van de incidentie van FVIII-remmers, de frequentie van bijwerkingen (adverse events; AEs) en ernstige bijwerkingen (serious adverse events: SAEs) geassocieerd met het gebruik van CSL627, evalueren van de PK...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40376

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CSL627-1001(rVIII SingleChain volwassene studie) - deel 3

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Hemofilie A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring GmbH

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSL627_1001, Hemophilia A, Recombinant Factor VIII (rVIII)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werzaamheid:

- De snelheid van het succes van de behandeling voor bloedingsepisodes die gedefinieerd worden als "uitstekend" of "goed" zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de test hemostatische werkzaamheid vierpuntsschaal.
- Substudie: De snelheid van het succes van de behandeling tijdens de chirurgische substudie die gedefinieerd worden als "uitstekend" of "goed" zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de vierpunt werkzaamheidsevaluatie van chirurgische behandeling.

Veiligheid:

De snelheid van vorming van remmers tegen FVIII geevalueerd vanaf de tijd van de eerste dosering tot de 'end of study' visite.

Secundaire uitkomstmaten

- De proporties van de bloedingsepisodes die 1, 2, 3 of >3 infusies met CSL627 nodig hebben om hemostase te bereiken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De studie wordt uitgevoerd als support voor de goedkeuring van CSL627, een nieuwe recombinant FVIII voor de volgende indicaties:

1. Preventie en behandeling van bloedingsepisodes in patienten met hemofilie A.
2. Chirurgische profylaxe van bloedingsepisodes in patienten met hemofilie A.
3. Routine profylaxe van bloedingsepisodes in patienten met hemofilie A.

Patienten met ernstige hemofilie A (FVIII <1% normale activiteit) bloeden spontaan. Ze worden behandeld met FVIII afkomstig uit plasma producten of recombinant, om de missende stollingsfactor aan te vullen en zo de bloedingsepisode te stoppen of een bloeding te voorkomen. Doseringen voor dit doel zijn weloverwogen gebaseerd op de literatuur en behandelingsprogramma's. 30 ± 5 IU/kg wordt toegediend voor bloedingsepisodes, waardoor de factor VIII levels weer terug gaan naar de normaal waarden (ongeveer 60%). In sommige gevallen is er een ophoging van de dosering dicht naar 100% activiteit (45 ± 5 IU/kg) nodig. Profylactische behandeling zijn typisch 20-40 IU/kg om de dag of 20-50 IU/kg twee tot driemaal per week. Voor chirurgische procedures en bij de behandeling van een ernstige bloeding (bijv. trauma), een initiele bolus van 40-50 IU/kg wordt meestal gevolgd door een continu infuus van 3-4 IU/kg/uur gevolgd door nodige aanpassingen.

Op het moment worden alle behandelingen intraveneus gegeven zodat de activiteit in de bloedbaan toeneemt, welke op het moment de enige effectieve manier is om hemofilie te behandelen.

Doel van het onderzoek

De studie doelstellingen zijn het bepalen van de incidentie van FVIII-remmers, de frequentie van bijwerkingen (adverse events; AEs) en ernstige bijwerkingen (serious adverse events: SAEs) geassocieerd met het gebruik van CSL627, evalueren van de PK van 50 IU/kg CSL627 en het evalueren van de effectiviteit van CSL627 in eerder behandelde patienten met hemofilie A. Deze studie bevat een chirurgische substudie die de veiligheid en werkzaamheid van CSL627 evalueert in de preventie en behandeling van bloedingen tijdens chirurgische procedures.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, internationaal multicenter, cross-over design onderzoek, waarbij de aanbevelingen van de FDA en EMEA werden gevolgd. Aan de studie doen centra van Noord Amerika, Europa en de rest van de wereld (rest of world; ROW) mee.

Alle geschikte patienten moeten eerder een behandeling met een FVIII vervangend product (plasma verkregen of recombinant) voor minstens 150 blootstellingsdagen (EDs) voorafgaand aan de start van het onderzoek en niet eerder FVIII-remmers zijn geconstateerd, geen eerstegraads familiale geschiedenis van remmers en geen aantoonbare remmers (< 0.6 Bethesda Units [BU]) bij screening, zoals getest door een centraal laboratorium.

Deel 3 zal de veiligheid en werkzaamheid van CSL627 bepalen met een continue dosering van nieuwe patienten en zullen een herhalings PK test bevatten.

* Een chirurgische substudie zal uitgevoerd worden.

Minstens 13 patienten die in deel 3 zullen meedoen zullen ook deelnemen aan een volledige PK test met een herhaalde PK test tussen 3 en 6 maanden. Alle FVIII activiteit zal gemeten worden met behulp van meerdere methoden inclusief de "one stage" bepaling en de chromogeen bepaling.

Een onafhankelijk data monitoring committee (IDMC) zal worden gebruikt in deze studie om de veiligheid van patienten en vorming van remmers tegen FVIII te monitoren en zal aanbevelingen naar de sponsor maken gedurende de loop van de studie om de patientveiligheid te kunnen waarborgen (zoals beschreven in protocol sectie 8.3.2.1).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten zullen worden behandeld voor minimaal 6 maanden of 50 behandelingsdagen. Alle bloedingsepisodes (of on-demand of profylaxe) mogen behandeld worden met CSL627 met een dosering gelijk aan het FVIII product die voor de studie gebruikt werd voor dezelfde bloedingstype. Doseringen in deze studie variëren van 20 tot 50 IU/kg.

Inschatting van belasting en risico

Het voordeel van de behandeling is het stoppen en/of voorkomen van bloedingen en het mogelijk maken van een normaal en langer leven. Gebaseerd op laboratoriumstudies zou CSL627 dezelfde voordelen als de huidige FVIII behandelingen moeten hebben. Als toevoeging, CSL zou een adequaat veiligheidsprofiel moeten leveren vergeleken met andere huidige FVIII handelsproducten. De risico's zijn dat het misschien minder effectief werkt in het laten toenemen van factor VIII waarden en stoppen of voorkomen van bloedingen dan huidige producten en minder goed correleren met de stollingsfactor test die gebruikt wordt door de artsen. Behandeling met een

antihomofilische factor presenteert een risico voor de vorming van remmers, hoewel het absolute risico voor de vorming van remmers met CSL627 onbekend is.

Het geassocieerde voordeel van behandeling met CSL627 weegt op tegen de mogelijke risico's voor de proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
Marburg 35041
DE

Wetenschappelijk

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
Marburg 35041
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Diagnose van ernstige hemofilie gedefinieerd door $<1\%$ FVIII:C gedocumenteerd in medische statussen.
- Mannen tussen 12 en 65 jaar.
- patiënten die FVIII producten hebben gebruikt of nog gebruiken (plasma-afgeleid en/of recombinant FVIII) en die de medicatie meer dan 150 dagen hebben gebruikt
- Ondertekend toestemmingsformulier voor studie participatie verkregen voordat er enige studie gerelateerde handelingen worden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een geschiedenis van of huidige FVIII remmers
- Een eerstegraads familiegeschiedenis van FVIII remmers
- Gebruik van andere studiemedicatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste rFVIII toediening
- Niet geschikt om thuis medicatie toe te dienen
- Toediening van een cryoprecipitaat, uit het gehele bloed of plasma binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste FVIII toediening of een referentieproduct.
- Bekende overgevoeligheid (allergische reactie of anafylaxie) voor een FVIII product of hamster eiwit.
- een bekende congenitaal of verkregen coagulatiestoornis anders dan congenitaal FVIII .
- Bloedplaatjes aantallen $< 100,000/\mu\text{L}$ bij screening.
- HIV positieve patiënten met een CD4 waarde $< 200/\text{mm}^3$, in hun medische geschiedenis in of bij screening als de beschikbare resultaten ouder zijn dan een jaar. (HIV positieve patiënten mogen in de studie en antivirale middelen zijn toegestaan op oordeel van de onderzoeker).
- patient die momenteel IV immuun Subject currently receiving IV immunomodulerende middelen zoals immunoglobuline of chronische systemische corticosteroïde behandeling.
- patiënten met een serum aspartaat aminotransferase (AST) of serum alanine aminotransferase (ALT) waarden van meer dan 5 keer bovenste normaalwaarde (ULN) bij screening.
- patiënten met een serum kreatinine waarde $> 2 \times \text{ULN}$ bij screening.
- bewijs van trombose, inclusief diepe veneuze trombose, beroerte, pulmonair embolisme, myocard infarct, en arterieel embolus gedurende de 3 maanden voorafgaand aan dag 1.
- een levensbedreigende bloedingsepisode meegemaakt of een zware operatie of een orthopedisch chirurgische procedure heeft doorgemaakt gedurende de 3 maanden voorafgaand aan dag 1.
- bewezen onvermogen (bijv. taalproblemen of mentale conditie) of onwilligheid om aan de studieprocedures te voldoen of een geschiedenis van tegenwerking.
- medewerker van het studiecentrum of een partner of familielid van de onderzoeker of subonderzoekers.

- Patienten die al eerder in deze studie hebben deelgenomen.
- verdachte onvermogen (bijv. taalproblemen of mentale conditie) of onwilligheid om aan de studieprocedures te voldoen.
- Mentale conditie die het de patient (of zijn legaal acceptabele vertegenwoordiger) onmogelijk maakt om de aard, het doel, en mogelijke consequenties van de studie te begrijpen.
- Een andere conditie waarbij het aannemelijk is dat deze de evaluatie van het geneesmiddel of het naar tevredenheid uitvoeren van de studie kan verstoren.

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:	23-06-2014
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CSL627
Generieke naam:	FVIII

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2014
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	ID
EudraCT	EUCTR2011-002393-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01486927
CCMO	NL44546.018.13