

Een open-label evaluatie in meerdere centra van de veiligheid en doeltreffendheid voor de lange termijn van Recombinant, Menselijke Stollingsfactor IX Fusie Eiwit (rFIXFc) in het voorkomen en behandelen van bloedingsepisodes bij proefpersonen met hemofilie B, die eerder behandeld zijn.

Gepubliceerd: 01-11-2013 Laatst bijgewerkt: 25-04-2024

Primair: Het primaire doel van het onderzoek is de evaluatie van de veiligheid op lange termijn van rFIXFc bij patiënten met hemofilie B. Secundair: Het secundaire doel van het onderzoek is de evaluatie van de werkzaamheid van rFIXFc voor de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40613

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BYOND (9HB01EXT)

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloedingen, Stollingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Company: Biogen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: extensie studie, hemofilie B, rFIXFc

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Zich voordoen van de remmerontwikkeling

Secundaire uitkomstmaten

- het aantal jaarlijkse bloedingsepisodes (spontaan en door verwonding) per proefpersoon;
- het aantal jaarlijkse spontane bloedingsepisodes in de gewrichten per proefpersoon;
- het totale aantal behandelingsdagen per jaar per proefpersoon;
- de verbruik van rFIXFc als totale dosis per kg per proefpersoon per jaar;
- de algemene beoordeling door de arts van de proefpersoons respons op zijn behandeling met gebruik van een 4-puntenschaal;
- de algemene beoordeling door de proefpersoon/verzorgers van de respons op de behandeling van bloedingsepisodes met gebruik van een 4-puntenschaal;
- het voorvallen van bijwerkingen (AE's) en ernstige bijwerkingen (SAE's).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie B, ook wel ziekte van Christmas genoemd, is een tekort aan stollingsfactor IX (FIX) en is een recessief erfelijke stollingsstoornis, veroorzaakt door een mutatie van een X-chromosoom waarvan vrouwen de drager zijn en die hoofdzakelijk bij mannen tot uiting komt. Ongeveer 80.000 mensen wereldwijd lijden aan deze ziekte. Een tekort aan FIX bij patiënten leidt tot bloedingen in gewrichten, weke weefsels en spieren die veroorzaakt kunnen worden door verwondingen of zich ook zonder verwondingen kunnen voordoen (spontane bloeding). Afhankelijk van de ernst van de bloeding kan dit ook levensbedreigend zijn (bijv. intracraniale bloeding of andere interne bloeding) indien geen gepaste behandeling volgt. FIX, een serine protease, en factor VIII, een cofactor voor FIX, werken samen om factor X te activeren; dit is een centrale stap in de stollingscascade. De stollingscascade heeft twee paden, het pad van contactactivering (het intrinsieke pad) en dat van de weefselfactor (het extrinsieke pad). De plasmafactoren worden geactiveerd in cascadevorm, de één na de ander, tot het oplosbare plasmaproteïne fibrogeen wordt omgevormd tot een fibrineuze klonter.

Er bestaat geen genezing voor hemofilie B zodat de behandeling zich richt op de vervanging van FIX door middel van de intraveneuze (IV) toediening van FIX-bevattende stollingsproducten om stolling te bevorderen. Het doel van behandeling met FIX-bevattende stollingsproducten is om het circulerende niveau van FIX te doen stijgen naar de laagste doeltreffende dosis om ofwel de bloeding te doen stoppen (behandeling naar behoefte) of om bloedingen te voorkomen (profylactische behandeling). De frequentie van toediening van FIX-producten verschilt per patiënt en wordt gewoonlijk afgestemd op de klinische toestand van de patiënt, waarbij men rekening houdt met het type bloedingsepisode, de frequentie van bloedingen en het doel van de behandeling voor de patiënt. De vereiste dosis FIX kan ook variëren en wordt gebaseerd op waarnemingen die over de jaren heen zijn gedaan en op basis van richtlijnen die werden opgesteld door organisaties zoals de Amerikaanse National Hemophilia Foundation en de WFH.

Het gebruik van FIX-bevattende, plasma-afgeleide stollingsproducten, die al bijna 40 jaar beschikbaar zijn, heeft geleid tot grote verbeteringen in de behandeling van hemofilie B, de levensverwachtingen van de patiënt en de levenskwaliteit van mensen met hemofilie. De risico's van plasma-afgeleide producten zijn onder meer de infectie van de patiënten met ernstige pathogenen die in het bloed worden overgedragen, zoals onder meer humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en hepatitis B en C, alsook trombose. Recombinante stollingsproducten die geen dierlijke of menselijke plasma-afgeleide proteïnen bevatten, en die recentelijk werden ontwikkeld, hebben het veiligheidsvoordeel dat het risico van het overdragen van ziektes minimaal is.

Tot de prioriteiten voor het verbeteren van de behandeling van hemofilie B behoren de ontwikkeling van gemakkelijkere opties voor het doseren en de ontwikkeling van gemodificeerde FIX-middelen met een langere halfwaardetijd om de injectiefrequentie te verlagen. De huidige behandeling is gericht op thuisbehandelingen, die bij profylactisch gebruik of toegediend bij het begin van een bloedingsepisode, de handicap op korte termijn en gewrichtsschade op langere termijn verminderen en de algemene kwaliteit van leven en functionele onafhankelijkheid van de patiënt verbeteren.

rFIXFc (BIIB029) is een recombinant Fc-fusieproteïne voor coagulatie, dat bestaat uit FIX met een covalente binding met het Fc-segment van humaan IgG en wordt ontwikkeld als langwerkende versie van rFIX voor de behandeling van hemofilie B. rFIXFc is al getest bij 14 proefpersonen met ernstige, eerder behandelde hemofilie B in een fase 1/2a-onderzoek en wordt momenteel onderzocht in een voorgaand onderzoek bij proefpersonen van 12 jaar en ouder. Tot op heden beschikbare preklinische en klinische ervaring duidt erop dat FIX een verlengde halfwaardetijd heeft in vergelijking met het recombinante FIX-product dat in de handel verkrijgbaar is. Deze verlengde halfwaardetijd zorgt ervoor dat er mogelijk minder IV-injecties nodig zijn voor de preventie van bloeding en behandeling van bloedingsepisodes bij patiënten met hemofilie B. Een therapie met deze kenmerken kan ook de naleving van de behandeling en levenskwaliteit verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het primaire doel van het onderzoek is de evaluatie van de veiligheid op lange termijn van rFIXFc bij patiënten met hemofilie B.

Secundair:

Het secundaire doel van het onderzoek is de evaluatie van de werkzaamheid van rFIXFc voor de preventie en behandeling van bloedingsepisodes bij patiënten met hemofilie B.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label evaluatie in meerdere centra van de intraveneuze (IV) toediening van rFIXFc op lange termijn bij eerder behandelde patiënten met hemofilie B, die het B-LONG-onderzoek (998HB102), het pediatrische onderzoek (9HB02PED), of een ander onderzoek met rFIXFc hebben voltooid. Dit is een wereldwijd onderzoek in de landen die aan deze onderzoeken deelnemen.

Op basis van geschatte steekproefgroottes uit deze onderzoeken, komen ongeveer 100 proefpersonen uit het lopende B-LONG-onderzoek en ongeveer 20 proefpersonen uit het pediatrische onderzoek in aanmerking voor inschrijving in dit uitbreidingsonderzoek. Het bezoek van einde behandeling (EOT) uit het

voorgaande onderzoek kan dienstdoen als screeningbezoek voor het uitbreidingsonderzoek. De beoordelingen die plaatsvinden tijdens dit onderzoek zullen gebruikt worden om na te gaan of de proefpersoon in aanmerking komt voor deelname aan het uitbreidingsonderzoek.

De onderzoeksbezoeken worden gepland met tussenpozen van 6 maanden (± 2 weken) na voltooiing van bezoek 1. Er kunnen ongeplande bezoeken plaatsvinden indien de onderzoeker dit nodig acht. Bij proefpersonen uit het pediatrische onderzoek (9HB02PED) die een operatie ondergaan en ingeschreven worden in het uitbreidingsonderzoek voordat hun laatste postoperatief bezoek heeft plaatsgevonden, zullen de beoordelingen van het laatste postoperatief bezoek plaatsvinden wanneer de proefpersonen overschakelen van hun postoperatieve dosisregime naar een regime dat uiteengezet wordt in rubriek 5.3.2 van het protocol. Remmer testen zal worden uitgevoerd op het moment dat de proefpersonen 10-15 en 50-75 ED's, en 100 ED*s bereiken, wat van toepassing is. Het aantal blootstellingsdagen voor de remmer testen bestaat uit het aantal blootstellingsdagen van de hoofd studie en deze extensie studie, gecombineerd. Als de timing voor remmer testen niet samenvalt met een geplande bezoek, kan een ongepland bezoek uitgevoerd worden.

Bij proefpersonen die een operatie ondergaan, kunnen postoperatieve bezoeken aan het onderzoekscentrum frequenter plaatsvinden en bij proefpersonen die een zware operatie ondergaan, is een bezoek vereist 1-2 weken na de operatie (bezoek 3) en wanneer de proefpersonen terugkeren naar een regelmatig regime met rFIXFc (bezoek 4). De geplande bezoeken zullen onder meer veiligheids- en doeltreffendheidsbeoordelingen omvatten en alsook metingen van FIX-activiteit ter beoordeling van dal- en piekwaarden (recuperatiewaarden). Bovendien zal het centrum tweemaandelijks telefonisch contact opnemen met proefpersonen en/of verzorgers ter controle van bijwerkingen, therapietrouw, gebruik van gelijktijdige medicatie en behandelingen en andere mogelijke problemen.

De behandeling wordt zelf toegediend als profylactisch regime of regime naar behoefte. De proefpersonen zullen kunnen overschakelen van het ene regime op het andere op geplande of ongeplande bezoeken tijdens het onderzoek, volgens het oordeel van de onderzoeker.

Om accurate meting van dal- en piekwaarden (recuperatiewaarden) en inhibitortests te verzekeren, moeten proefpersonen op een profylactisch regime bezoeken aan het centrum inplannen 72 uur na de voorgaande dosis rFIXFc, waar mogelijk.

Proefpersonen zullen naar verwachting worden gevolgd ten minste 100 dagen (ED*s) aan rFVIXFc blootstelling en kunnen aan dit onderzoek deelnemen maximaal 4 jaar of totdat rFIXFc in de handel verkrijgbaar is in het deelnemende land.

Onderzoeksproduct en/of interventie

rFIXFc zal over een tijdspanne van meerdere minuten toegediend worden via een trage intraveneuze (IV-) injectie. De snelheid van toediening moet bepaald worden volgens het comfortniveau van de proefpersoon. Eventuele gemiste doses moeten zo snel mogelijk ingenomen worden of volgens de aanwijzingen van de onderzoeker. Proefpersonen zullen ofwel een profylactisch regime volgen of een regime naar behoefte, op basis van het klinisch profiel van de proefpersoon en volgens de FK-profielen en dosisniveau's uit het eerdere rFIXFc-onderzoek. Proefpersonen zullen tijdens dit onderzoek kunnen overschakelen van de profylactische behandeling naar een behandeling naar behoefte, en omgekeerd. Alle veranderingen in behandelingsregime zullen door de onderzoeker en de proefpersoon besproken worden (en met de ouder/voogd, waar van toepassing). Het profylactische regime kan bestaan uit doses rFIXFc van 20 IE/kg tot 100 IE/kg eenmaal per week, of een profylactisch regime op maat met geïndividualiseerde tussenpozen. Doseringen en doseringsintervallen op maat kunnen bepaald worden op basis van FK-profielen en doseringsniveau's uit de eerdere rFIXFc-onderzoeken of op basis van de dal- en/of piekwaarden (recuperatiewaarden) van FIX die worden verkregen tijdens dit uitbreidingsonderzoek. De behandelingsoptie op profylactische basis kan bestaan uit wekelijkse profylaxe, geïndividualiseerde dosisintervallen of gepersonaliseerde profylaxe. De individuele dosering met rFIXFc voor de behandeling van bloedingsepisodes wordt gebaseerd op de klinische toestand van proefpersoon en de aard en ernst van de bloeding. Bij proefpersonen die een noodzakelijke of electieve operatie ondergaan tijdens de onderzoeksperiode, zal de dosis en het regime rFIXFc datgene zijn dat gepast is voor het type operatie dat wordt uitgevoerd. Alle operaties moeten plaatsvinden in een centrum dat de onderzoeksbehandeling kan uitvoeren, getraind onderzoekspersoneel heeft en postoperatieve beoordelingen en hematologische raadplegingen door de onderzoeker of co-onderzoeker kan geven. Als de operatie niet in een dergelijke instelling plaatsvindt, wordt de proefpersoon uit het onderzoek teruggetrokken. Bovendien kunnen proefpersonen die een grote operatie moeten ondergaan rFIXFc krijgen indien 1. de operatie plaatsvindt in de aangenomen instelling voor het onderzoek en/of een afzonderlijke overeenkomst werd uitgevoerd die het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel toestaat alsook het recht van Biogen Idec op gegevens die in het onderzoek werden verkregen in een alternatieve instelling die door de hoofdonderzoeker geschikt werd geacht; 2. de onderzoeker en/of adequaat gekwalificeerde/gelicenseerde afgevaardigde beschikbaar is om a. alle doses rFIXFc toe te dienen die nodig zijn tijdens de operatie en tijdens postoperatief herstel (indien van toepassing); b. medisch toezicht te verlenen en sturing te geven tijdens de pre-operatieve en intra-operatieve periodes. Electieve of noodzakelijke operaties worden als groot of klein geclassificeerd, en wel als volgt: Grote operaties worden gedefinieerd als elke chirurgische ingreep (electief of noodzakelijk) waarbij gewoonlijk, maar niet altijd, algemene narcose en/of respiratoire hulp wordt gebruikt en waarbij een grote lichaamsholte wordt geopend en blootgelegd, of waarbij een aanzienlijke aantasting van de lichamelijke of fysiologische functies ontstaat (bijv. een laparotomie, thoracotomie, craniotomie, gewrichtsvervanging of de amputatie van ledematen). Kleine operaties worden gedefinieerd als elke chirurgische procedure (electief of noodzakelijk) waarbij geen algemene narcose en/of respiratoire hulp nodig is (bijv. kleine tandheelkundige extracties, incisies en de drainage van abscessen, gewrichts- of andere injecties of eenvoudige excisies). Er moeten

inhibitortests uitgevoerd worden 2 tot 4 weken voorafgaand aan de geplande operatie, pre-operatief op de dag van de operatie, 1-2 weken postoperatief en tijdens het laatste postoperatieve bezoek (voor kleine operaties worden de tests niet uitgevoerd op de laatste 2 tijdstippen). Op de dag van de operatie zullen proefpersonen een pre-operatieve startdosis rFIXFc krijgen als bolus en, in het geval van een spoedoperatie, zo snel mogelijk voor de operatie. Er zullen monsters genomen worden voor FIX-werkingsniveaus voorafgaand aan de dosis, gevolgd door monsterafnames voor piekwaarden (recuperatiewaarden) van FIX 30 ± 5 minuten na de dosis. Er zal een herhaalmonster afgenomen worden ongeveer 6 tot 9 uur na deze dosis, maar als alternatief kan de lokale standaardzorg gevolgd worden voor bepaling van de volgende dosis rFIXFc. Tijdens de ziekenhuisopname van de proefpersoon zal de werking van FIX dagelijks gemeten worden in het plaatselijk laboratorium en er zal een plasma-aliquot voorbereid worden voor elk afgenomen bloedmonster zodat een analyse kan plaatsvinden in het centraal laboratorium. In het kader van een operatie kunnen doses van meer dan 100 IE/kg gebruikt worden om de vereiste FIX-niveau's te bereiken ter preventie van bloeding. Het maximale aantal dagelijkse doses of doses om de twee dagen mag de voorspelde geaccumuleerde Cmax van ongeveer 150% van het normale (normale waarden zijn 50% tot 150% FIX-activiteit) niet overstijgen. Alle heelkundige doseringsplannen zullen voorafgaand aan de operatie met de medische monitor van de sponsor besproken worden en door hem of haar goedgekeurd.

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van een profylactische behandeling bij jonge kinderen met hemofilie verbetert de klinische uitkomst op lange termijn door gewrichtsbloeding te voorkomen in de eerste levensjaren, als ook daaropvolgende hemofilische artropathie. Kinderen die een profylactische behandeling kregen, hadden op een leeftijd van 6 jaar significant minder gewrichtsschade dan kinderen die werden behandeld naar behoefte.

Dit onderzoek biedt de mogelijkheid om een regime toe te passen waarbij minder vaak toedieningen nodig zijn.

Bijwerkingen die werden gerapporteerd in eerdere rFIXFc-onderzoeken of met andere FIX-producten.

Mogelijke ernstige bijwerkingen

- allergische reactie (waaronder anafylaxie);
- abnormale vorming van bloedstolsels;
- nefrotisch syndroom. Een aandoening van de nieren is gerapporteerd bij patiënten met hemofilie B die een voorgeschiedenis van allergische reacties op FIX hadden en die een hoge, frequente dosis FIX kregen toegediend om deze allergische reacties te stoppen en om ze er beter op te laten reageren.

Contactpersonen

Publiek

Biogen

Innovation House, 70 Norden Road 70 Norden Road
Berkenshire SL6 4AY, Maidenhead
GB

Wetenschappelijk

Biogen

Innovation House, 70 Norden Road 70 Norden Road
Berkenshire SL6 4AY, Maidenhead
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen die deelname aan de studies met het protocol 998HB102, 9HB02PED of toekomstige andere studies met rFIXFc, volledig hebben afgerond.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Positieve test voor hoge remmer titer (≥ 5.00 BU/mL)

Huidige deelname aan een andere klinische studie

Onvermogen om te voldoen aan de studie-eisen

Andere niet gespecificeerde redenen waarom de onderzoeker of Biogen Idec, denken dat de

patient beter niet kan deelnemen.

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:	10-01-2014
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Recombinant, Menselijke Stollingsfactor IX Fusie Eiwit (rFIXFc)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2011-003075-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01425723
CCMO	NL43947.041.13