

Een fase 3 prospectief, ongecontroleerd, multicenter onderzoek voor evaluatie van farmacokinetiek, werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van BAX 855 (gepegyleerd full length recombinante FVIII) bij eerder behandelde pediatrische patiënten met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 01-10-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

7.2 Primaire doelstelling Bepalen van de incidentie van FVIII remmende antistoffen (≥ 0.6 Bethesda-eenheden [BE] door middel van de Nijmegen modificatie van de Bethesda assay). 7.3 Secundaire doelstelling(en) 1. Evalueren van de PK-parameters van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41794

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAX 855 kinderstudie

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 3, Kinderstudie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van FVIII remmers van antistoffen (≥ 0.6 BE door middel van de Nijmegen modificatie van de Bethesda assay).

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

1. Gebied onder de plasmaconcentratie versus tijdcurve van 0 tot * uur na infusie (AUC_{0-*}), $AUC_{0-*}/dosis$, gemiddelde verblijftijd, klaring, IR, halfwaardetijd van eliminatiefase, distributievolume bij dynamisch evenwicht na een eerste dosis ADVATE gevolgd door BAX 855.
2. IR in de loop van de tijd.

Hemostatische werkzaamheid

1. Aantal bloedingen op jaarbasis (ABR - annualized bleeding rate).
2. Gebruik van BAX 855: aantal infusies en consumptie naar gewicht per maand en per jaar.
3. Aantal infusies per bloeding, beoordeling van algehele hemostatische

werkzaamheid aan de hand van bloedingsresolutie.

4. Consumptie naar gewicht per bloeding.

Veiligheid

1. Alle bijwerkingen en ernstige bijwerkingen mogelijk of waarschijnlijk in verband met BAX 855.

2. Klinisch significante veranderingen in vitale functies (polsslag, ademhaling, bloeddruk in rugligging en temperatuur) en klinische laboratoriumparameters (hematologie, klinische chemie en vetten).

3. Meting van bindende antistoffen in FVIII, BAX 855, PEG en CHO.

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.

Het onderzoeksgeneesmiddel in dit onderzoek is BAX 855, een nieuw polyethyleen glycol gekoppeld (gePEGyleerde) volle lengte recombinant factor VIII (rFVIII) molecuul. BAX 855 is bedoeld voor gebruik als factor VIII-substitutietherapie met verlengde halfwaardetijd voor de profylaxe en behandeling van bloedingsgevallen bij deelnemers 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.

De klinisch onderzoeksprogramma voor BAX 855 volgt de EMA richtlijn zoals uiteengezet in EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 en omvat 1 voltooid, 3 gaande en 3 geplande onderzoeken. Een fase 1 onderzoek is afgerond (261101), waarvan de resultaten laten zien dat BAX 855 goed verdragen wordt.

Een fase 3 pivotal onderzoek is gaande sinds januari 2013 (261201, METC 2013_102) en onderzoekt de PK eigenschappen in 25 deelnemers van wie er minstens 6 adolescent zijn, en daarnaast hemostatische werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit in ongeveer 132 deelnemers (ongeveer 115 ontvangen profylaxe behandeling, en ongeveer 17 ontvangen de on-demand behandeling) in de controle en profylaxe van bloedingsvoorvallen bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofolie A van 12 jaar en ouder. (noot: op 2 sept 2014 is de global End of Trial ingediend).

Een fase 3 vervolgonderzoek, (Continuation studie 261302, METC 2014_023) onderzoekt de veiligheid, immunogeniciteit en hemostatische werkzaamheid van BAX 855 verder. Bij dit onderzoek kunnen deelnemers zitten overgestapt uit een ander BAX 855 onderzoek als ook nieuw te rekruteren deelnemers.

Een fase 3 onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van BAX 855 in peri-operatieve behandeling van deelnemers die grote electieve en kleine nood of electieve operatieve/invasieve ingrepen ondergaan is net gestart (Baxter klinisch onderzoek 261204, METC 2014_109).

Er volgen nog meer onderzoeken.

Doel van het onderzoek

7.2 Primaire doelstelling

Bepalen van de incidentie van FVIII remmende antistoffen (≥ 0.6 Bethesda-eenheden [BE] door middel van de Nijmegen modificatie van de Bethesda assay).

7.3 Secundaire doelstelling(en)

1. Evalueren van de PK-parameters van BAX 855 bij pediatrie PTP's jonger dan 12 jaar.
2. Het monitoren van toenemend herstel (IR - incremental recovery) van BAX 855 in de loop van de tijd.
3. Evalueren van hemostatische werkzaamheid van BAX 855 bij de behandeling van acute bloedingen en voor profylaxe gedurende een periode van 6 maanden.

4. Bepalen van alle bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk in verband staan met BAX 855.
5. Het evalueren van immunogeniciteit (binden van antistoffen aan FVIII, BAX 855, PEG en eierstokken van Chinese hamsters [CHO]) en klinisch significante veranderingen van routine laboratoriumparameters (hematologie, klinische chemie, en vetten) en vitale functies.

Verkennde doelstelling(en)

1. Evalueren van veranderingen in HRQoL en gebruik van gezondheidszorgmogelijkheden.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase 3, prospectief, ongecontroleerd, multicenter, open-label onderzoek voor het onderzoeken van PK, hemostatische werkzaamheid, veiligheid, immunogeniciteit en HRQoL bij in totaal 60 pediatrische PTP's met ernstige hemofilie A. Alle deelnemers krijgen twee maal per week een profylactische behandeling met 50 ± 10 IE/kg BAX 855 gedurende een periode van 6 maanden of tenminste 50 ED's, welk van de twee zich het laatst voordoet. Er zijn 2 leeftijdscohorten van elk 30 deelnemers (25 te evalueren) in het volgende leeftijdsbereik: jonger dan 6 jaar en tussen 6 en 12 jaar. Een subgroep van 14 deelnemers (12 te evalueren) binnen ieder leeftijdscohort zal deelnemen aan het PK-gedeelte van het onderzoek: vóór de start van de 6 maanden durende profylactische behandeling zullen zij een PK-analyse ondergaan van een enkelvoudige dosis 60 ± 5 IE/kg ADVATE gevolgd door een enkelvoudige dosis 60 ± 5 IE/kg BAX 855. Van alle deelnemers in het PK-gedeelte van het onderzoek zal een keer vóór en drie keer na de infusie bloed afgenomen worden. De laatstgenoemde zullen willekeurig worden gekozen uit 3 keuzes voor elke bloedafname.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een open-label onderzoek bestaande uit 2 leeftijdsgroepen. Patienten zullen een profylaxe behandeling krijgen met BAX 855 voor ongeveer 6 maanden. De patiënt mag alleen BAX 855 gebruiken tijdens dit onderzoek, voor zowel de preventie als de behandeling van bloedingen. De patient kan meedoen aan de PK-sub onderzoek, waarvoor extra bloedafnames gedaan worden.

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

overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld met ADVATE en hebben zich geuit als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, hevig blozen, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus. Aanvullende veiligheidsservaring met ADVATE staat in het onderzoeksdoosier 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 overgevoeligheidsreactie 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 onderzoeksdoosier 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

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Wetenschappelijk

Baxter

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft ernstige hemofilie (FVIII <1%), zoals vastgesteld door het centraal laboratorium of een historische FVIII waarde <1% zoals vastgesteld door het centraal laboratorium en/of een FVIII gen mutatie consistent met ernstige hemofilie A.
2. De proefpersoon is <12 jaar oud op het moment van screening.
3. Proefpersonen van ≥ 6 tot <12 jaar oud werden reeds eerder behandeld met plasma-afgeleid en/of rFVIII-concentra(a)t(en) voor een minimum van 150 ED*s (gebaseerd op het medisch dossier van de proefpersoon).
4. Proefpersonen van <6 jaar oud werden reeds eerder behandeld met plasma-afgeleid en/of rFVIII-concentra(a)t(en) voor een minimum van 50 ED*s (gebaseerd op het medisch dossier van de proefpersoon).
5. De proefpersoon is humaan immunodeficiëntievirus-negatief (hiv-negatief), of hiv-positief met stabiele ziekte en een CD4+telling van ≥ 200 cellen/mm³, zoals bevestigd door het centraal laboratorium.
6. De proefpersoon en/of de wettelijke vertegenwoordiger aanvaardt de profylactische behandeling voor een periode van 6 maanden.
7. De proefpersoon en/of de wettelijke vertegenwoordiger is bereid en in staat om aan de vereisten van het protocol te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft detecteerbare FVIII-inhibitorantilichamen ($\geq 0,6$ BE aan de hand van de Nijmegen modificatie van de Bethesda-test) zoals bij screening bepaald door het centrale laboratorium.
2. De proefpersoon heeft een bevestigde voorgeschiedenis van FVIII-inhibitorantilichamen ($\geq 0,6$ BE (aan de hand van de Nijmegen modificatie van de Bethesda-test of $\geq 0,6$ met de Bethesda-test) op een willekeurig moment voor de screening.
3. De proefpersoon heeft een gekende overgevoeligheid voor muis- of hamsterproteïnen, PEG of Tween 80.
4. De proefpersoon werd gediagnosticeerd met een erfelijke of verworven hemostatische aandoening buiten hemofilie A (bv. kwalitatief bloedplaatjesdefect of ziekte van von Willebrand).
5. Bloedplaatjestelling van de proefpersoon bedraagt $<100,000/\mu\text{l}$.
6. De proefpersoon heeft ernstige chronische hepatische dysfunctie (bijv. ≥ 5 maal de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) alanine-aminotransferase, zoals bevestigd bij screening door het centraal laboratorium, of een gedocumenteerde internationaal genormaliseerde verhouding van $>1,5$).
7. De proefpersoon heeft ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine $>1,5$ maal ULN).
8. De proefpersoon werd ingeschreven om in de loop van het onderzoek een immunomodulerend geneesmiddel te krijgen (bv. corticosteroïde middelen aan een dosis in overeenstemming met hydrocortison >10 mg/dag of α -interferon) buiten antiretrovirale chemotherapie.
9. De proefpersoon gebruikt momenteel of recent (<30 dagen) andere gePEGyleerde geneesmiddelen vóór deelname aan het onderzoek of plant om dergelijke geneesmiddelen te nemen tijdens deelname aan het onderzoek.
10. De proefpersoon heeft binnen 30 dagen vóór inschrijving deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek naar een IP of onderzoeksapparaat of heeft plannen om in de loop van dit onderzoek deel te nemen aan een ander klinisch onderzoek naar een IP of onderzoeksapparaat.
11. De proefpersoon heeft een medische, psychiatrische of cognitieve aandoening of een recreatief drug-/alcoholgebruik dat volgens de onderzoeker de veiligheid of betrokkenheid van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden.
12. De wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon is een lid van het team dat dit onderzoek uitvoert of heeft een afhankelijke relatie met een van de leden van het onderzoeksteam. Afhankelijke relaties omvatten nauwe verwanten (d.w.z. kinderen, partner/echtgeno(o)t(e), broer/zus, ouders) evenals werknemers van de onderzoeker of centrupersoneel dat het onderzoek uitvoert.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-03-2015
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:	gePEGyleerd rFVIII

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2015
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	EUCTR2014-000742-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02210091
CCMO	NL50120.018.14