

Een multi-centrum, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, dubbelblind onderzoek met meerdere toedieningen naar de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van concizumab bij subcutane toediening bij patiënten met hemofilie A.

Gepubliceerd: 17-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair doel:- Het evalueren van de veiligheid van concizumab na meerdere subcutane toedieningen in patiënten met Hemofilie A. Secundaire doelen:- Het evalueren van de farmacokinetiek van concizumab in patiënten met Hemofilie A na meerdere subcutane...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42365

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

explorerTM3

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloederziekte, Hemofilie A

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk (industrie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Concizumab, Hemofilie A, Meerdere toedieningen, Subcutane toediening

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het aantal 'adverse events' (AEs) vanaf de eerste toediening met de studiemedicatie (dag 1) tot 11 weken na de eerste toediening.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn

- Het niveau van concizumab in het bloed voorafgaand aan de laatste subcutane toediening (dag 42).
- De frequentie van bindende niet-neutraliserende anti-concizumab antilichamen vanaf de eerste toediening met studiemedicatie (dag 1) tot 11 weken na de eerste toediening.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling van hemofilie wordt belemmerd door het feit dat de stollingsfactoren door middel van intraveneuze injecties moeten worden toegediend. Voor veel patiënten zijn deze injecties pijnlijk, moeilijk en tijdrovend. Dit resulteert in uitgestelde behandelingen of onderbehandelde patiënten. Daarnaast is het herhaalde aanprikken van aders niet altijd mogelijk bij erg jonge kinderen. Het gebruik van een implanteerbaar centraal veneus

toedieningssysteem heeft profylaxe bij sommige kinderen makkelijker gemaakt, maar wordt ook geassocieerd met complicaties zoals infecties, sepsis en veneuze trombose. Daarom zou een nieuw therapeutisch geneesmiddel dat subcutaan kan worden toegediend een grote verbetering in de behandeling van patiënten met hemofilie kunnen betekenen.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Het evalueren van de veiligheid van concizumab na meerdere subcutane toedieningen in patiënten met Hemofilie A.

Secondaire doelen:

- Het evalueren van de farmacokinetiek van concizumab in patiënten met Hemofilie A na meerdere subcutane toedieningen.
- Het evalueren van de farmacodynamiek van concizumab in patiënten met Hemofilie A na meerdere subcutane toedieningen.
- Het evalueren van de immunogeniciteit van concizumab in patiënten met Hemofilie A.

Onderzoeksopzet

Dit fase I onderzoek is een multi-centrum, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, dubbelblind onderzoek met meerdere toedieningen naar de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van concizumab bij subcutane toediening bij patiënten met Hemofilie A zonder remmers. Het plan is om 5 verschillende subcutane doseringen met concizumab (variërend van 0.25 tot 1.5 mg/kg) te onderzoeken. Elk cohort bestaat uit 8 proefpersonen, die in 3:1 verhouding worden gerandomiseerd naar concizumab of placebo (6 proefpersonen zullen concizumab gebruiken en 2 proefpersonen placebo gedurende de behandelperiode). De hoogste geplande dosering die aan proefpersonen zal worden gegeven is 1.5 mg/kg.

Voor elke ophoging van dosering wordt het populatie PK model aangepast met PK gegevens van het vorige cohort. De dosering die nodig is om het beoogde niveau van blootstelling te bereiken in het volgende geplande cohort zal worden herberekend en indien nodig worden aangepast. De studie is dus zo opgezet dat het mogelijk is om de doseringen aan te passen gebaseerd op een nieuwe analyse van het populatie PK model.

Elke proefpersoon zal minimaal 18 keer het onderzoekscentrum bezoeken. Dit betreft een screening bezoek (bezoek 1), bezoeken 2 t/m 13 in de behandelperiode, bezoeken 14 t/m 17 in de follow-up periode en een einde studie bezoek (bezoek 18). In totaal worden 12 toedieningen concizumab/placebo gegeven gedurende een periode van 42 dagen, de onderzoeksduur zal ongeveer 11 weken zijn. Elke proefpersoon krijgt een toediening op dag 1, dag 2 en daarna elke 4e dag.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiemedicatie wordt subcutaan in de buik toegediend. Dit zal gebeuren onder toezicht van medisch getrainde onderzoeksmedewerkers op dag 1, 2 en daarna elke 4e dag.

Inschatting van belasting en risico

Op de plaats van bloedafname kan sprake zijn van tijdelijk ongemak, blauwe plekken, bloedingen of zwellingen. Er bestaat ook een zeer kleine kans op een infectie op de plaats waar de naald de ader in wordt gebracht. Verder is het mogelijk dat de studiemedicatie bijwerkingen veroorzaakt. Zo kan er een risico zijn op de ontwikkeling van bloedstolsels. Om het risico op de ontwikkeling van bloedstolsels zo veel mogelijk te beperken, zal het onderzoek starten met een zeer lage dosis. Deze dosis zal naar verwachting leiden tot een blootstelling die het proces van bloedstolling niet significant zal activeren. Daarnaast bestaat het risico op vorming van antistoffen tegen concizumab. Vorming van antistoffen is niet waargenomen in de afgeronde klinische onderzoeken, maar het is mogelijk dat dit gebeurt bij langere perioden van blootstelling of wanneer het bij een bredere patiëntenpopulatie wordt toegediend. Ook bestaat er een risico op allergische reacties waaronder ernstige (anafylactische) reacties bij gebruik van concizumab. Proefpersonen zullen nauwgezet in de gaten worden gehouden voor de ontwikkeling van mogelijke bijwerkingen of ongemakken. De mate van belasting en het risico voor de proefpersonen is noodzakelijk om voldoende gegevens te kunnen verzamelen om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de hypothesen.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 18
Alphen a/d Rijn 2408 AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 18
Alphen a/d Rijn 2408 AV
NL

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)

- Mannelijke proefpersonen met hemofilie A, zonder remmers bij screening en die on-demand worden behandeld.
- Patiënten met een Factor VIII niveau van $\geq 2\%$ gebaseerd op medische gegevens.
- Leeftijd tussen de 18 en 64 jaar (beide inclusief) op het moment van tekenen van het informed consent.
- Lichaamsgewicht tussen de 50 en 100 kg (beide inclusief).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van of verdenking op overgevoeligheid tegen onderzoeksproduct of gerelateerde producten.
- Bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$ bij screening.
- Klinische aanwijzingen voor of geschiedenis van eerdere thrombo-embolische gebeurtenissen of patiënten met een verhoogd risico op thrombo-embolische gebeurtenissen volgens de onderzoeker.
- Patiënten met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen volgens de onderzoeker.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet bekend
Generieke naam:	concizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2016

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	EUCTR2014-003793-16-NL
CCMO	NL53826.018.15