

Een fase 3, multicenter, open-label onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van gePEGyleerd recombinant factor VIII (BAX 855) in eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A die een chirurgische of andere ingrijpende procedure ondergaan

Gepubliceerd: 03-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel is het evalueren van de perioperatieve hemostatische werkzaamheid van BAX 855 bij mannelijke eerder behandelde patiënten van 18 tot 75 jaar met ernstige hemofilie A (FVIII < 1%), die grote of kleine, electieve of kleine nood...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44734

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SURGERY - BAX 855 in hemofilie A pat. die chirurgische ingrepen ondergaan

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Ernstige hemofilie A

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Baxalta Innovations GmbH
Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BAX 855, chirurgische ingrepen, Ernstige hemofilie A, Fase 3 open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de *Global Hemostatic Efficacy Assessment*-score, die uit 3 individuele waarden is samengesteld:

1. Beoordeling van de intraoperatieve hemostatische werkzaamheid van BAX 855, die door de opererende chirurg wordt verricht
2. Beoordeling van de postoperatieve hemostatische werkzaamheid van BAX 855, die op Dag 1 na de ingreep door de opererende chirurg wordt verricht
3. Beoordeling van de peri-operatieve hemostatische werkzaamheid van BAX 855, die bij ontslag of Dag 14, welke eerst komt, door de onderzoeker wordt verricht

Secundaire uitkomstmaten

WERKZAAMHEID

- Intra- en postoperatief bloedverlies aan het einde van de ingreep, op postoperatieve Dag 1, en tot ontslag of Dag 14 (wat het eerst komt), als van toepassing, vergeleken met het verwacht volume van verwacht gemiddelde en maximum bloedverlies in vergelijkbare gezonde personen als voorspeld preoperatief door de onderzoeker/chirurg.

- Bloedvolume, rode bloedcellen, plaatjes en andere bloedtransfusie producten

- Voorkomen van bloedingen en extra noodzaak voor chirurgische interventie
- Dagelijke en totale voor het gewicht gecorrigeerde consumptie van BAX 855 per deelnemer

VEILIGHEID

- * Incidentie van neutraliserende antistoffen tegen FVIII
- * Ontwikkeling van antistoffen die aan FVIII, BAX 855 en PEG binden
- * Ontwikkeling van antistoffen die aan CHO eiwitten binden
- * Frequentie van trombotische voorvallen
- * Incidentie van ernstige allergische reacties (e.g. anafylactisch)
- * Andere bijwerkingen (AE*s) die met het onderzoeksgeneesmiddel verband houden
- * Incidentie van klinisch relevante veranderingen van de vitale functies en routinematige laboratoriumparameters (hematologie, klinische chemie)

FARMACOKINETIEK

PK meting voorafgaand aan ingreep (alleen bij deelnemers die grote electieve operatie ondergaan en nog geen PK beoordeling hebben gehad in vorige BAX 855 onderzoek)

- * Stijgend herstel (IR). Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijdstip nul tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$), $AUC_{0-96h}/dosis$ (oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijdstip nul tot 96 uur na de infusie). en terminale halfwaardetijd $T_{1/2}$, gemiddelde residentietijd (MRT), klaring (Cl), volume van verdeling *steady state* (V_{ss}),

- * stijgend herstel (IR) volgend op eerste bolus infusie voorafgaand aan de

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, gePEGyleerd recombinant factor VIII (rFVIII), dat bedoeld is voor gebruik als langwerkende factor VIII-substitutie therapie voor de profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A. De gangbare behandeling bij ernstige hemofilie A omvat de on-demand behandeling 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 onderzoeksopzet voldoet aan de aanbevelingen 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) en onderzoekt de PK eigenschappen in 25 deelnemers van wie er minstens 6 adolescent zijn, en daarnaast hemostatische werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit in de controle en profylaxe groep in totaal 143 eerder behandelde patiënten met ernstige hemofolie A van 12 jaar en ouder. Een fase 3 vervolgonderzoek, (Continuation studie 261302) zal de veiligheid, immunogenicitet en hemostatische werkzaamheid van BAX 855 verder onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het evalueren van de perioperatieve hemostatische werkzaamheid van BAX 855 bij mannelijke eerder behandelde patiënten van 18 tot 75 jaar met ernstige hemofilie A (FVIII < 1%), die grote of kleine, electieve of kleine nood chirurgische, tandheelkundige of andere invasieve procedures ondergaan, zoals bepaald door de *Global Hemostatic Efficacy Assessment* (GHEA) score.

Secundair (e) doel(en)

* Werkzaamheid

- Het bepalen van intra- en postoperatief bloedverlies, de hoeveelheid bloed, rode bloedcellen, bloedplaatjes en andere bloedproducten die zijn getransfundeerd, het voorkomen van bloedingen en extra behoefte aan chirurgische interventie, en dagelijkse en totale, voor het gewicht gecorrigeerde consumptie van BAX 855 per proefpersoon

* Veiligheid

- Het bepalen van de veiligheid van BAX 855 in deelnemers die een ingreep ondergaan, bepaald door het voorkomen van bijwerkingen (AEs) en veranderingen in vitale status en klinische laboratorium parameters.

* Farmakokinetiek

- Het bepalen van PK parameters voorafgaand aan grote ingrepen
- Het bepalen van de IR na afloop van eerste infusiebolus voorafgaand aan de ingreep.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, prospectieve, open-label, ongecontroleerde, multicentrische studie om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van BAX 855 bij mannelijke PTP*s van 18 tot en met 75 jaar met ernstige hemofilie A (FVIII < 1%). De proefpersonen zullen geen voorgeschiedenis van FVIII-remmers hebben en zullen grote of kleine, electieve of kleine nood chirurgische, tandheelkundige of andere invasieve procedures ondergaan.

Geschikte deelnemers mogen actief deelnemen in of deelname hebben volbracht aan een ander BAX 855 onderzoek of kunnen nieuw benaderd worden; hoewel nieuw-benaderde deelnemers niet geincludeerd mogen worden als zij kleine nood- of electieve ingrepen nodig hebben.

Geplande chirurgische procedures worden vooraf door de onderzoeker/chirurg als groot (*major*) of klein (*minor*) gedefinieerd, op basis van het richtsnoer en de definities in het protocol en met inachtneming van de karakteristieken van elke proefpersoon. Grote noodingrepen vallen niet binnen het doel van dit onderzoek.

De proefpersonen kunnen meer dan een ingreep ondergaan of 2 parallelle ingrepen, zoals een bilaterale knie vervanging, maar in deze gevallen is vooraf toestemming van de sponsor nodig.

Het onderzoek zal wereldwijd worden uitgevoerd en is verdeeld in 5 periodes: Screening, preoperatief inclusief PK beoordeling, intra-operatief,

postoperatief en einde onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een fase 3 onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van gePEGyleerd recombinant factor VII (PEG-rFVIII: BAX 855) toegediend bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A, die een geplande operatieve ingreep ondergaan. De (meest) standaard behandeling voor deze doelgroep is ADVATE (rFVIII). Het onderzoeksmiddel BAX 855 is nog niet bij ingrepen toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemer wordt behandeld met een onderzoeksmiddel gedurende de ingreep, waarvoor hij

- normaal zijn standaard FVIII behandeling zou ontvangen. Na de ingreep kan de deelnemer verder gaan in de vervolgstudie (261302)
- al deelnemer zijn aan een ander BAX 855 onderzoek en dus al BAX 855 behandeling krijgen.

Extra bloedafnames worden gedaan om het verloop van de behandeling te volgen, en te zien hoe het lichaam op BAX 855 reageert.

Contactpersonen

Publiek

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Wetenschappelijk

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

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)

1. De patiënt moet een electieve, grote chirurgische, tandheelkundige of andere invasieve procedure (bijv. biopsie, endoscopie) ondergaan.
2. De patiënt en/of wettelijke vertegenwoordiger heeft/hebben ondertekende, geïnformeerde toestemming gegeven.
3. De patiënt is 18 tot 75 jaar op het moment van de inclusie.
4. De patiënt is een man met ernstige hemofilie A (FVIII-spiegel $< 1\%$), zoals bij de screening door het centrale laboratorium is vastgesteld.
5. De patiënt is eerder behandeld met FVIII-concentraten met * 150 gedocumenteerde blootstellingsdagen (EDs).
6. De patiënt krijgt momenteel profylaxe of een *on demand*-behandeling met een FVIII-concentraat.
7. De patiënt heeft een Karnofsky-performancescore van * 60 bij de screening.
8. De patiënt is negatief voor het humane immunodeficiëntievirus (hiv-), ofwel hiv+ met stabiele ziekte en een aantal CD4+-cellen van * 200/mm³, zoals bij de screening door het centrale laboratorium is vastgesteld.
9. De patiënt is negatief voor het hepatitis C-virus (HCV-) op basis van antistoffen of PCR-onderzoek, zoals bij de screening door het centrale laboratorium is vastgesteld, ofwel HCV+ met chronische stabiele hepatitis, zoals beoordeeld door de onderzoeker. Bij positieve patiënten wordt de antistoftiter door middel van PCR bevestigd.
10. De patiënt is bereid en in staat om zich aan de eisen van het onderzoeksprotocol te houden.
11. Voor patiënten welke overstappen van een hoofd-BAX 855 onderzoek: zij dienen te blijven voldoen aan de instapcriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft detecteerbare FVIII-remmende antistoffen (* 0,4 BE, bepaald met een Bethesda-assay volgens de Nijmegen-modificatie), zoals bij de screening door het centrale

laboratorium is vastgesteld, of op enig moment voor de screening (* 0,4 BE, bepaald met een Bethesda-assay volgens de Nijmegen-modificatie of * 0,6 BE, bepaald met een Bethesda-assay).

2. Geschiedenis van persisterend of recent trombotisch lijden, fibrinolyse of gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC).

3. De patiënt heeft een plaatjesaantal $< 100 \times 10^9/l$, zoals bij de screening door het centrale laboratorium is vastgesteld.

4. De patiënt heeft een ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine $> 2,0 \text{ mg/dl}$), zoals bij de screening door het centrale laboratorium is vastgesteld.

5. De patiënt heeft een ernstige, chronische leverfunctiestoornis (bijv. alanineaminotransferase (ALT) * 5 maal de bovengrens van normaal, zoals bij de screening door het centrale laboratorium is vastgesteld, of een gedocumenteerde INR $> 1,5$).

6. De patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor muis- of hamsterproteïnen, polysorbaat 80 of PEG.

7. De patiënt gebruikt momenteel gepegyleerde geneesmiddelen (anders dan BAX 855), heeft die kort (< 30 dagen) voor de deelname aan het onderzoek gebruikt, of zal volgens de planning dergelijke geneesmiddelen tijdens de deelname aan het onderzoek gebruiken.

8. De patiënt neemt momenteel deel aan een klinisch onderzoek met een ander geneesmiddel (anders dan BAX 855) of hulpmiddel, of gebruikt een ander experimenteel genees- of hulpmiddel binnen 30 dagen voor de opname in het onderzoek.

9. De patiënt heeft een diagnose van een aangeboren of verworven hemostatisch defect anders dan hemofilie A.

10. De patiënt krijgt momenteel een immuunmodulerend geneesmiddel anders dan antiretrovirale chemotherapie (bijv. een systemisch corticosteroïd in een dosis die equivalent is aan hydrocortison $> 10 \text{ mg/dag}$, of alfa-interferon) of zal volgens de planning tijdens de duur van het onderzoek een dergelijk middel krijgen.

11. De patiënt heeft een klinisch relevante medische, psychiatrische of cognitieve aandoening, of er is sprake van gebruik van recreatieve drugs/alcohol dat naar de mening van de onderzoeker een negatieve invloed op de veiligheid van de patiënt of de naleving van de eisen zou kunnen hebben.

12. de patiënt heeft een IR $< 1,5 \text{ IU/dL:IU/kg}$ zoals vastgesteld in het hoofdonderzoek, als van toepassing

13. Patiënten ondergaan kleine of grote noodoperatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 1

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NA

Generieke naam: BAX 855

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2016

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	EUCTR2013-001359-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT#pending
CCMO	NL45421.018.14