

Een fase 3b vervolgonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van gePEGyleerd recombinant factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) voor profylaxe van bloedingen in eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 06-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Doelstelling van het onderzoek: Voortzetten van de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid profylaxe met BAX 855 voor de preventie en behandeling van bloedingen bij PTP*s (kinderen en volwassenen van 0-75 jaar) met ernstige hemofilie A:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45192

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Continuation studie van gePEGyleerd rFVIII (BAX 855) in Hemofilie A

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, Ernstige hemofilie A, Fase 3b, Vervolgonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: Ontwikkeling van het ontstaan van FVIII remmende antilichamen

Werkzaamheid: Spontane ABR

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire resultaatmeting(en)

Werkzaamheid

1. Totale ABR (spontane en traumatische bloedingen)
2. Beoordeling van de totale hemostatische werkzaamheid van BAX 855 bij de behandeling van doorbraakbloedingen
3. Aantal BAX 855-infusen voor de behandeling van bloedingen
4. Tijdsintervallen tussen de bloedingen
5. Voor gewicht gecorrigeerd gebruik van BAX 855

Veiligheid

1. Incidentie van AE*s en SAE*s
2. Veranderingen in de lichaamsfuncties en klinische laboratoriumparameters (hematologie, klinische chemie en vetten)
3. Immunogeniciteit

a) Bindingsantilichamen (IgG en IgM) voor FVIII, BAX 855 en PEG

b) Anti-CHO-antilichamen

Door patiënten gerapporteerde resultaten (PRO*s)

Veranderingen ten opzichte van baseline van het hoofdonderzoek, indien van toepassing, in het volgende:

1. Ernst van de bloedingen en pijn, gemeten met de Haemo-SYM-vragenlijst
2. HRQoL, gemeten met de SF-36/PEDsQL-vragenlijst

Verkenkende resultaatmeting(en)

1. De tevredenheid van de patiënt over de behandeling wordt beoordeeld met de Satisfaction Question Set
2. Activiteitsniveau van de patiënt
3. Gegevens over de medische consumptie (zoals bezoeken aan de arts, ziekenhuisopnamen, opnameduur, school-/werkverzuim)

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. De onderzoeksopzet voldoet aan de aanbevelingen in EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 voor onderzoek naar factor VIII bij 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.

Doel van het onderzoek

Doelstelling van het onderzoek:

Voortzetten van de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid profylaxe met BAX 855 voor de preventie en behandeling van bloedingen bij PTP*s (kinderen en volwassenen van 0-75 jaar) met ernstige hemofilie A:

Primaire doelstelling:

De coprimaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

1. Vaststelling van de veiligheid van BAX 855 op grond van de incidentie van het ontstaan van FVIII remmende antilichamen,
2. Vaststelling van de werkzaamheid van BAX 855 op grond van de jaarlijks bloedingen ratio (ABR) van spontane bloedingen (voorvallen niet veroorzaakt door trauma).

Secundaire doelstelling(en)

Werkzaamheid

1. Vaststelling van de totale ABR (spontane en traumatische bloedingen)
2. Vaststelling van de algehele hemostatische werkzaamheid van BAX 855 bij de behandeling van doorbraakbloedingen
3. Vaststelling van de lengte van de intervallen tussen de bloedingen
4. Karakterisering van de hemostatische werkzaamheid van BAX 855 bij de behandeling van bloedingen, door het aantal BAX 855-infusen voor de behandeling

5. Vaststelling van het totale, voor het gewicht gecorrigeerde gebruik van BAX 855 als profylaxe en voor de behandeling van bloedingen
6. Beoordeling van de patientgerapporteerde uitkomsten (PROs) in de tijd bij behandeling met BAX 855

Veiligheid

1. Vaststelling van de veiligheid van BAX 855 op grond van de incidentie van AE*s en veranderingen in de lichaamsfuncties en de klinische laboratoriumparameters
2. Bepalen van de immunogeniciteit van BAX 855

Verkennde doelstelling

* Beoordeling in de tijd van de tevredenheid, het activiteitsniveau en het gebruik van medische hulpmiddelen bij patiënten die behandeld worden met BAX 855

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3b, prospectief, open-label, multicenter onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van BAX 855 gebruikt als profylaxe bij ongeveer 200 mannelijke kinderen en volwassen al eerder behandelde patiënten, met ernstige hemofilie A. Het onderzoek heeft het plan om deelnemers van andere BAX 855 studies en BAX-855 naïeve deelnemers in te sluiten. Deelnemers zullen BAX 855 als profylaxe ontvangen gebaseerd op hun vorige behandelregime en de uitkomst voor minimaal 100 EDs (geaccumuleerd uit alle BAX 855 studies).

Andere huidige BAX 855 studies zijn de fase 2/3 Pivotal onderzoek (Baxter klinisch onderzoek 261201), Surgery (Baxter klinisch onderzoek 261204), en pediatriesch PTP (Baxter klinisch onderzoek 261202).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een fase 3b voortgangsonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van gePEGyleerd recombinant factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) toegediend voor profylaxe van bloedingen bij eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A. De patiënten kunnen voortkomen uit een voorloperonderzoek (Prolongate 261201 (gesloten Jun 2014), Surgery 261204 en Pediatric study 261202), en zodoende doorgaan met behandelingschema BAX 855 welke ze in deze studie hadden. De patiënt mag alleen BAX 855 gebruiken tijdens dit onderzoek, voor zowel de preventie als de behandeling van bloedingen. (per prot. am .4)

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 veiligheidservaring met ADVATE staat in het onderzoeksdossier 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 onderzoeksdossier 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 T_{1/2} 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

Baxalta Innovations GmbH

Kendall Street 650
Cambridge MA 02142
GB

Wetenschappelijk

Baxalta Innovations GmbH

Kendall Street 650
Cambridge MA 02142
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

PROEFPERSONEN DIE OVERSTAPPEN UIT ANDERE BAX 855-ONDERZOEKEN:

Proefpersonen die overstappen uit andere BAX 855-onderzoeken en voldoen aan ALLE volgende criteria komen in aanmerking voor deze studie:

1. De deelnemer heeft een eerder BAX 855-onderzoek voltooid en is bereid om onmiddellijk over te stappen naar dit voortzettingsonderzoek.
2. De deelnemer is tussen * 75 jaar oud ten tijde van de screening van het vorige BAX 855-onderzoek.
3. De deelnemer blijft een karnofsky- (voor deelnemers * 16 jaar oud) of lansky- (voor

deelnemers < 16 jaar oud) performansescore van * 60 houden (zie rubriek 20.5).

4. De deelnemer is hiv-negatief (humaan immunodeficiëntievirus) of hiv-positief met stabiele status en een CD4+

van * 200 cellen/mm³, bevestigd door het centrale laboratorium bij de screening.

5. De deelnemer is HCV-negatief (hepatitis C-virus) bij antilichaam- of PCR-test (indien positief wordt de

antilichaamtiter bevestigd met PCR), bevestigd door het centrale laboratorium bij screening; of HCV+ met

chronische stabiele hepatitis.

6. Indien de deelnemer een vrouw in de vruchtbare leeftijd is: de deelnemer heeft een negatieve zwangerschapstest op urine en stemt in met het gebruik van adequate anticonceptie maatregelen voor de duur van het onderzoek.

7. De deelnemer en/of wettelijk bevoegd vertegenwoordiger is bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het protocol.; BAX 855-NAÏEVE PROEFPERSONEN:

BAX 855-naïeve proefpersonen die * 12 jaar zijn kunnen alleen worden ingeschreven voor deze vervolgstudie nadat inschrijving in de fase 2/3 centrale studie is gesloten. BAX 855 naïeve proefpersonen die * 12 jaar zijn kunnen alleen worden ingeschreven voor deze vervolgstudie nadat inschrijving voor de pediatrie PTP studie is gesloten.

Inschrijving voor BAX 855-naïeve proefpersonen kan starten zodra de sponsor de onderzoeksinstellingen overeenkomstig heeft ingelicht.

BAX 855 naïeve proefpersonen die voldoen aan ALLE volgende criteria komen in aanmerking voor deze studie:

1. De deelnemer is * 75 jaar oud bij screening.

2. De deelnemer is naïef voor BAX 855.

3. De deelnemer heeft ernstige hemofilie A (FVIII stollingsactiviteit < 1%) zoals bevestigd door het centrale laboratorium bij screening na een uitwasperiode van minimaal 72 uur.

4. De deelnemer van * 6 jaar oud heeft gedocumenteerde eerdere behandeling met van plasma afgeleide FVIII- concentraten of rFVIII voor * 150 EDs.

5. De deelnemer van < 6 jaar oud heeft gedocumenteerde eerdere behandeling met van plasma afgeleide FVIII- concentraten of rFVIII voor * 50 EDs.

6. De deelnemer krijgt momenteel profylaxe of behandeling indien nodig met FVIII.

7. De deelnemer heeft een karnofsky- (voor deelnemers * 16 jaar oud) of lansky- (voor proefpersonen < 16 jaar oud) performansescore van * 60 (zie rubriek 20.5).

8. De deelnemer is hiv-negatief (humaan immunodeficiëntievirus) of hiv-positief met stabiele status en een CD4+ van * 200 cellen/mm³, bevestigd door het centrale laboratorium bij de screening.

9. De deelnemer is HCV-negatief (hepatitis C-virus) bij antilichaam- of PCR-test (indien positief wordt de

antilichaamtiter bevestigd met PCR), bevestigd door het centrale laboratorium bij screening; of HCV+ met

chronische stabiele hepatitis.

10. Indien de deelnemer een vrouw in de vruchtbare leeftijd is: de deelnemer heeft een negatieve zwangerschapstest op urine en stemt in met het gebruik van adequate anticonceptie maatregelen voor de duur van het onderzoek..

11. De deelnemer en/of wettelijk bevoegd vertegenwoordiger is bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

PROEFPERSONEN DIE OVERSTAPPEN UIT ANDERE BAX 855-ONDERZOEKEN:

Proefpersonen die overstappen uit andere BAX 855-onderzoeken en voldoen aan een van de volgende criteria komen niet in aanmerking voor deze studie:

1. De deelnemer had detecteerbare FVIII remmende antilichamen (* 0,6 BE met de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-proef), bevestigd door het centrale laboratorium bij screening.
2. De deelnemer heeft FVIII remmende antilichamen ontwikkeld (* 0,6 BE met de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-proef zoals bepaald in het centrale laboratorium in een eerder BAX 855-onderzoek).
3. De deelnemer heeft in een eerder BAX 855-onderzoek een hemostatische aandoening anders dan hemofilie A verkregen (bijvoorbeeld kwalitatieve afwijking van de bloedplaatjes of de ziekte van Von Willebrand).
4. De deelnemer heeft een ernstige chronische leverfunctiestoornis (bijv. een alanine-aminotransferase (ALAT) * 5 maal de bovengrens van normaal, zoals bevestigd door het centrale laboratorium bij screening).
5. De deelnemer heeft een ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 2,0 mg/dl), zoals bevestigd door het centrale laboratorium bij screening.
6. De deelnemer heeft een levensbedreigende of gastro-intestinale bloedingsepisode gehad binnen 3 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
7. Voor de deelnemer is tijdens deelname aan het onderzoek gebruik gepland van andere gepegyleerde geneesmiddelen.
8. De deelnemer is van plan in de loop van het voortzettingsonderzoek deel te nemen aan een andere klinisch onderzoek, met uitzondering van een ander, parallel BAX 855-onderzoek.
9. De deelnemer heeft een medische, psychiatrische of cognitieve aandoening of recreatief alcohol- of drugsgebruik, die/dat naar de mening van de onderzoeker een negatieve invloed kan hebben op de veiligheid of de therapietrouw.
10. De deelnemer is een familielid of werknemer van de onderzoeker.;BAX 855-NAÏEVE

PROEFPERSONEN:

BAX 855-naïeve proefpersonen die voldoen aan een van de volgende criteria komen niet in aanmerking voor deze studie:

1. De deelnemer heeft detecteerbare FVIII remmende antilichamen (* 0,6 BE met de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-proef) bevestigd door het centrale laboratorium bij screening.
2. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van detecteerbare FVIII remmende antilichamen met de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-proef) bevestigd door het centrale laboratorium bij screening.
3. De deelnemer is gediagnosticeerd met een erfelijke of verkregen hemostatische aandoening anders dan hemofilie A (bijvoorbeeld kwalitatieve afwijking van de bloedplaatjes of de ziekte van Von Willebrand).
4. De deelnemer heeft een bekende overgevoeligheid voor muizen- of hamstereiwitten, PEG of Tween 80.
5. De deelnemer heeft een ernstige chronische leverfunctiestoornis (bijv. een alanine-

aminotransferase (ALAT) * 5 maal de bovengrens van normaal, zoals bevestigd door het centrale laboratorium bij screening).

6. De deelnemer heeft een ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 2,0 mg/dl), zoals bevestigd door het centrale laboratorium bij screening.

7. De deelnemer heeft een levensbedreigende of gastro-intestinale bloedingsepisode gehad binnen 3 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.

8. De deelnemer gebruikt momenteel andere gepegyleerde geneesmiddelen of heeft dat recent (< 30 dagen) gedaan voorafgaand aan deelname aan het onderzoek of gepland is dat de deelnemer dergelijke geneesmiddelen tijdens deelname aan het onderzoek zal gebruiken.

9. De deelnemer heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of een onderzoekshulpmiddel anders dan BAX 855 binnen 30 dagen voorafgaand aan inschrijving of gepland is dat de deelnemer in de loop van dit onderzoek zal deelnemen aan een ander klinisch onderzoek met een ander onderzoeksgeneesmiddel of onderzoekshulpmiddel.

10. De deelnemer heeft een medische, psychiatrische of cognitieve aandoening of recreatief alcohol- of drugsgebruik, die/dat naar de mening van de onderzoeker een negatieve invloed kan hebben op de veiligheid of de therapietrouw.

11. De deelnemer is een familielid of werknemer van de onderzoeker.

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:	25-06-2014
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: NA
Generieke naam: gePEGyleerd rFVIII

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2018
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-002236-24-NL

NCT01945593

NL46584.018.13