

Een multicentrisch, open-label, fase III onderzoek, zonder controlegroep, ter evaluatie van de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van BAY 94-9027 voor profylaxe en behandeling van bloedingen bij reeds eerdere behandelde kinderen (leeftijd < 12 jaar) met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 22-04-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het evalueren van de farmacokinetiek, veiligheid, en werkzaamheid van BAY 94-9027 voor profylaxe en behandeling van bloedingen bij reeds eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A. Expansie-groep: (niet van toepassing voor Nederland): Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45210

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROTECT-kids

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloederziekte, Hemofilie A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: factor VIII, hemofilie A, pediatrisch onderzoek, profylaxe

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het aantal bloedingen gedurende de profylactische behandeling

Beoordeling van de farmacokinetiek, inclusief C_{max}, de opbrengst in het bloed,

Mean Residence Time (MRT), Apparent volume of distribution at steady state

(V_{ss}, distributievolume), halfwaardetijd, area under the curve (AUC), en

klaring, in minstens 12 deelnemende patiënten per leeftijdssubgroep, met

minstens 4 vooraf geselecteerde tijdstippen in de tijdsspanne voorafgaand aan

de toediening van de dosis en 72 uur na de toediening.

De repons van acute bloedingen op behandeling zal door de deelnemende patiënt/

ouder of de behandelend arts indien de patiënt in het ziekenhuis is opgenomen,

worden beoordeeld aan de hand van een 4-puntsschaal (slecht, matig, goed of

uitstekend)

Expansie-groep (niet van toepassing voor Nederland): Definieren van mogelijke immunologische reacties

Secundaire uitkomstmaten

Het ontstaan van inhibitors (remmers) na 10-15 en 50 blootstellingsdagen

Beoordeling van de opbrengst in het bloed in alle deelnemende patiënten

Veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A (*bloederziekte*) is een zeldzame, erfelijke/aangeboren aandoening (in 30% van de gevallen is er sprake van een spontane mutatie) waarbij het stollingsvermogen van het bloed is verminderd. Dit wordt veroorzaakt door het gedeeltelijk of geheel ontbreken van één van de stollingsfactoren (stollingsfactor VIII) in het bloed. Hemofilie A is dus een aangeboren stollingsstoornis. De pre-valentie is 1 op de 10.000 mensen (1:5000 jongens/mannen). Het is een geslachtsgebonden erfelijke aandoening, waarbij het gendefect wordt overgedragen via het X-chromosoom. Dit betekent dat vrijwel uitsluitend jongens/mannen de aandoening hebben en dat meisjes/vrouwen draagster van de ziekte kunnen zijn. Hemofilie A kan ernstig, matig ernstig of mild zijn. Dit hangt af van de hoeveelheid actieve factor VIII restconcentratie in het bloed, dat nog door het eigen lichaam wordt aangemaakt.

Bij patiënten met ernstige hemofilie A ontbreekt stollingsfactor VIII geheel of is de restconcentratie < 1%. Deze patiënten krijgen als gevolg hiervan frequent spontane bloedingen in met name spieren en gewrichten, hetgeen leidt tot gewrichtsschade en invaliditeit alsook tot een belangrijke negatieve impact op kwaliteit van leven, psychosociaal welbevinden, opleiding en financiële situatie.

Hemofilie A wordt behandeld door de stollingsfactor (factor VIII) dat ontbreekt, of waaraan een tekort is, in het bloed te injecteren. Deze behandeling wordt intraveneus (via een ader) toegediend en kan *on-demand* of als *routine profylaxe* worden gegeven. On-demand behandeling wordt gegeven om een bloeding te beheersen als deze optreedt. Het kan gewrichtsschade echter niet voorkomen. Een routine profylaxe-behandeling wordt gegeven volgens een regelmatig schema (tot 3-4 per week) om te voorkomen dat bloedingen optreden of om de ernst van de aandoening te verminderen. Profylaxe is de

standaardbehandeling bij alle kinderen met ernstige hemofilie A . Er wordt vroeg gestart met profylactische behandeling ter voorkoming van bloedingen en gewrichtsschade op de lange termijn. De waarde van vroegtijdige start van profylactische behandeling in het voorkomen van gewrichtsschade bij kinderen is aangetoond.

Vanwege het feit dat 3-4 intraveneuze profylactische toedieningen per week nodig kunnen zijn, is het moeilijk voor patiënten zich aan dit regime te houden. De uitdaging ligt in het optimaliseren van de hemofilie-therapie door de profylactische regimes te individualiseren en het reduceren van de patiëntbelasting dat gepaard gaat met intraveneuze toedieningen.

Het primaire doel van het BAY 94-9027 programma is het ontwikkelen van een langwerkend recombinant factor VIII voor profylactisch gebruik in verschillende dosisregimes. Het wordt verwacht dat de adherentie (compliance) aan een profylactisch regime zal verbeteren en daardoor de langetermijn-uitkomsten zullen verbeteren indien de behandeling gemakkelijker en de duur van het behandel-effect langer zou zijn. Een langere halfwaardetijd van factor VIII zal leiden tot een reductie in het benodigde aantal intraveneuze toedieningen per week, minder frequente toedieningen gedurende chirurgische ingrepen en een groter aantal potentiële opties for patiënten om hun behandeling af te stemmen op hun eigen specifieke bloedingspatronen.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de farmacokinetiek, veiligheid, en werkzaamheid van BAY 94-9027 voor profylaxe en behandeling van bloedingen bij reeds eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A.

Expansie-groep: (niet van toepassing voor Nederland): Het nader evalueren van de veiligheid van BAY 94-9027 voor profylaxe en behandeling van bloedingen in eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A bij patiënten jonger dan 6 jaar.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit op zijn minst 6 maanden profylactische behandeling (of de duur die vereist is voor een minimum van 50 blootstellingsdagen) met BAY 94-9027 bij reeds eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A

Alle patiënten die deelnemen aan het onderzoek zullen op zijn minst één keer per 7 dagen BAY 94-9027 via een ader als profylactische behandeling toegediend krijgen. Doses en dosisfrequentie (2 keer per week, iedere 5 dagen of iedere 7 dagen) zullen worden bepaald op basis van de klinische behoefte, de mate van activiteit en het vanuit het verleden bekende bloedingspatroon van de deelnemende patiënt en kan als nodig worden aangepast.

BAY 94-9027 zal ook worden gebruikt voor de behandeling van eventuele bloedingen die optreden tijdens profylaxe.

Na de screening (bezoek 1) en baseline (bezoek 2) bezoeken zullen alle deelnemende patiënten maandelijks gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling en opnieuw na 6 maanden of 50 blootstellingsdagen worden gecontroleerd op het ontstaan van remmers (inhibitors).

Farmacokinetiek zal bij tenminste 12 aan de studie deelnemende patiënten in iedere leeftijdssubgroep (leeftijdsgroepen 6 tot < 12 jaar en < 6 jaar) worden uitgevoerd. Bloedmonsters voor farmacokinetische analyses zullen één keer worden verzameld op vooraf geselecteerde tijdstippen in de tijdsspanne voorafgaand aan de toediening van de dosis en 72 uur na de toediening. Deze gegevens kunnen op elk gepland moment gedurende de hoofdstudie worden verkregen.

De toedieningen en bloedingen zullen gedurende de studie worden vastgelegd in een elektronisch patiëntendagboek

Alle deelnemende patiënten die de hoofdstudie afronden, zal de mogelijkheid worden geboden deel te nemen aan een optionele extensiestudie waarin waarnemingen betreffende minstens 50 additionele blootstellingsdagen worden verzameld. De deelnemende patiënten zullen iedere 6 maanden gemonitord blijven worden wat betreft het ontstaan van remmers (inhibitors) en aan het eind van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemende patiënten krijgen één of een aantal keer per week BAY 94-9027 op een profylactische basis (zie sectie >studie opzet>).

Inschatting van belasting en risico

Per bezoek 1 * tot 2 uur

Totaal 11 - 14 uur (excl optionele extensie-studie)

Wekelijks telefoongesprek 5 min per gesprek, in totaal ongeveer max 52 gesprekken (excl optionele extensie-studie)

Totale duur van de studie voor de individuele deelnemende patiënt tussen de 26-52 weken (excl optionele extensie-studie)

Maximaal 10 bezoeken, lichamelijk onderzoek, vragenlijsten op 3 momenten tijdens de studie, het invullen van het elektronisch dagboekje, bloedafnames.

Risico: het ontwikkelen van remmers tegen Factor VIII of BAY94-9027

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannelijke deelnemende patiënten jonger dan 12 jaar
- Deelnemende patiënten met ernstige hemofilie A
- Deelnemende patiënten moeten in het verleden minimaal 50 dagen blootgesteld zijn geweest aan FVIII-producten
- Deelnemende patiënten in de expansie groep jonger dan 6 jaar- NL levert geen patiënten aan expansiegroep

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van FVIII-remmers
- Een andere erfelijke of verkregen bloedingsziekte naast hemofilie A
- Trombocytenaantal $< 100.000/\text{mm}^3$
- Creatinine $> 2\times$ de bovengrens van de normaalwaarden
- AST/ALT (ASAT/ALAT) $> 5\times$ de bovengrens van de normaalwaarden (AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase)

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:	27-09-2013
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BAY 94-9027 (niet beschikbaar)
Generieke naam:	n.v.t.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
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	EUCTR2012-004434-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01775618
CCMO	NL43199.041.13