

Een open-label evaluatie in meerdere centra van de veiligheid en doeltreffendheid van recombinant fusie-eiwit met coagulatiefactor VIII Fc (rFVIII Fc; BII B031) voor de preventie en behandeling van bloeding bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 15-06-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Met dit onderzoek wil men de veiligheid en doeltreffendheid bestuderen van rFVIII Fc bij voordien onbehandelde patiënten (Previously Untreated Patients, PUP*s) in overeenstemming met de richtlijn van de commissie voor geneesmiddelen voor menselijk...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45745

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

997HA306, PUPs A (ALONG)

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Hemofilie (Bloederziekte), Hemofilie A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bioverativ Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hemofilie A, rFVIII Fc, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primair doel van het onderzoek is de evaluatie van de veiligheid van rFVIII Fc bij eerder onbehandelde proefpersonen met ernstige hemofilie A.

Het primair eindpunt van het onderzoek is het optreden van de ontwikkeling van remmers.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelen zijn:**

* Evaluatie van de doeltreffendheid van rFVIII Fc voor de preventie en behandeling van bloedingsepisoden in PUP*s

* Evaluatie van het gebruik van rFVIII Fc bij de preventie en behandeling van bloedingsepisoden in PUP*s

* Beschrijving van de ervaring met het gebruik van rFVIII Fc voor immuuntolerantie-inductie (ITI) bij proefpersonen met remmers

Het verkennend doel is de evaluatie van het effect van rFVIII Fc op basis van

door de patiënt gemelde resultaten en gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen.

De secundaire eindpunten van het onderzoek zijn:

- * Het aantal bloedingsepisoden per proefpersoon op jaarbasis
- * Het aantal episoden van spontane bloedingen in de gewrichten per proefpersoon op jaarbasis
- * Het aantal injecties en de dosis per injectie van rFVIII Fc nodig om een bloedingsepisode te verhelpen
- * Beoordelingen van respons op behandeling met rFVIII Fc voor bloedingsepisoden aan de hand van de 4-puntenschaal voor bloedingsrespons
- * Het totaal aantal blootstellingsdagen (ED*s of *exposure days*) per proefpersoon per jaar
- * Totaal gebruik van rFVIII Fc op jaarbasis per proefpersoon voor de preventie en behandeling van bloedingsepisoden
- * Incrementele recovery (IR) van rFVIII Fc
- * Respons op ITI met rFVIII Fc (succes, partieel succes, falen, voortijdige terugtrekking)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het gebruik van een profylactische behandeling bij kleine kinderen voorafgaand aan het begin van frequente bloedingen in de gewrichten is momenteel de aanbevolen behandelingsnorm bij hemofilie door het bewezen voordeel van resultaten op de lange termijn. Momenteel beschikbare vervangingen van stollingsfactor VIII (FVIII) zijn beperkt door de korte halfwaardetijd (t*).

Doel van het onderzoek

Met dit onderzoek wil men de veiligheid en doeltreffendheid bestuderen van rFVIII-Fc bij voordien onbehandelde patiënten (Previously Untreated Patients, PUP*s) in overeenstemming met de richtlijn van de commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) inzake klinisch onderzoek naar recombinant en menselijk van plasma afgeleide factor-VIII-producten.

Onderzoeksopzet

Een open-label onderzoek met een enkele groep in meerdere centra ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van rFVIII-Fc bij eerder onbehandelde kinderen met ernstige hemofilie A bij gebruik conform de lokale behandelingsnorm voor implementatie van een profylactisch regime, waaronder een optionele periodieke behandeling (naar behoefte). De duur van de periodieke behandeling is naar goeddunken van de onderzoeker, overeenkomstig de lokale behandelingsnorm.

Proefpersonen met een actieve bloeding die dringend moeten worden behandeld, kunnen worden geregistreerd en kunnen het onderzoeksgeneesmiddel ontvangen, nadat het centraal laboratorium monsters heeft ontvangen voor een remmertest, in afwachting van de resultaten. De proefpersoon moet echter uit het onderzoek worden teruggetrokken, indien de testresultaten van het centraal laboratorium bij screening wijzen op een positieve remmer.

Het onderzoek wordt beëindigd wanneer ten minste 100 proefpersonen ten minste 100 dagen aan rFVIII-Fc zijn blootgesteld. Operatieve ingrepen zijn toegestaan tijdens het onderzoek. ITI (immuuntolerantie-inductie) is toegestaan tijdens het onderzoek voor proefpersonen die een positieve remmer ontwikkelen na blootstelling aan rFVIII-Fc. Voordat men een ITI-behandeling begint, moet een afzonderlijke toestemmings- of instemmingsverklaring worden verkregen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De beoordelingen van het baselinebezoek moeten zo snel mogelijk plaatsvinden, zodra aan alle criteria voor deelname is voldaan. Na het baselinebezoek heeft de onderzoeker de mogelijkheid om de proefpersoon periodiek gedurende een bepaalde tijd te behandelen, voordat met een profylactische behandeling wordt begonnen. De duur van de periodieke behandeling is naar goeddunken van de onderzoeker, overeenkomstig de lokale behandelingsnorm. Op basis van wereldwijde behandelingsnormen wordt echter verwacht dat de profylactische behandeling zal worden gestart vóór of onmiddellijk na een derde episode van hemartrose. De dosis voor het opstarten van de profylactische behandeling kan door de onderzoeker worden gekozen, maar moet tussen 20 en 80 IE/kg zijn. Op basis van gegevens uit de voltooide wetenschappelijke onderzoeken en het feit dat men weet dat de klaring van factorconcentraten hoger is bij kinderen jonger dan 6 jaar, kan een dosis van tot 80 IE/kg elke 3 tot 4 dagen nodig zijn voor het minimaliseren van doorbraakbloedingen. In de plaats daarvan kan men een lagere dosis van 25 tot 50 IE/kg elke 2 dagen gebruiken.

Aanpassingen van de dosis en het interval van rFVIII-Fc in dit onderzoek zijn mogelijk op basis van beschikbare farmacokinetische (FK) gegevens, opeenvolgende FVIII-dal- en piekwaarden, mate van lichaamsbeweging en bloedingspatroon, in overeenstemming met de lokale behandelingsnormen voor een profylactische behandeling. De behandeling zal worden voortgezet, totdat de proefpersoon ten minste 100 dagen aan rFVIII-Fc is blootgesteld (of tot de bevestiging van einde onderzoek). Ouders/voogden en kinderen die de injectie zelf kunnen geven, zullen instructies krijgen voor toediening van rFVIII-Fc thuis. Vanaf het baselinebezoek zullen proefpersonen het centrum elke 12 (± 2) weken bezoeken (kalenderdatum). Naast de geplande bezoeken aan het centrum worden er ongeveer eenmaal per maand telefoongesprekken gepland, zodat het onderzoeksteam de status van iedere proefpersoon kan controleren. Er kunnen extra ongeplande bezoeken noodzakelijk zijn tijdens het onderzoek om op remmers te testen, op herstel te testen, beoordelingen voor de veiligheid te herhalen of om een bloedafname te herhalen, als dat voor de doeleinden van het onderzoek of conform de lokale behandelingsnorm noodzakelijk is, of voor beoordeling van farmacokinetiek, indien nodig voor het plannen van een operatie of aanpassing van de dosis.

Inschatting van belasting en risico

Net als alle geneesmiddelen kan rFVIII-Fc bijwerkingen veroorzaken, maar niet bij iedereen. Mogelijke bijwerkingen zijn beschreven in het onderzoekersdossier (Investigator's Brochure).

Contactpersonen

Publiek

Bioverativ Therapeutics Inc.

Second Avenue 225
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Bioverativ Therapeutics Inc.

Second Avenue 225
Waltham MA 02451
US

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 of ouder of voogd moet in staat zijn om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen, om de informatiebrief en toestemmingsverklaring te ondertekenen en te dateren, en om het gebruik van beschermde gezondheidsinformatie (BGI) toe te staan conform de landelijke en plaatselijke voorschriften voor privacy van de proefpersoon. Proefpersonen kunnen * naast de toestemming van de ouders/voogd * ook instemming verlenen, indien dit van toepassing is.
2. Mannelijke deelnemers jonger dan 6 jaar bij ondertekening van de toestemmingsverklaring.
3. Gewicht: ten minste 3,5 kg
4. Ernstige hemofilie A, gedefinieerd als $< 1 \text{ IE/dl}$ ($< 1\%$) endogeen FVIII gedocumenteerd in het medisch dossier of volgens de testresultaten tijdens de screeningperiode. Iedere proefpersoon die op basis van testresultaten van het lokaal laboratorium wordt geregistreerd, moet uit het onderzoek worden teruggetrokken, indien de testresultaten van het centraal laboratorium bij screening FVIII-activiteit aan de baseline aantonen van * 1% van de normaalwaarde.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medische voorgeschiedenis van remmer volgens de definitie van het laboratorium waarvan het verslag wordt gebruikt. De test op remmers in het verleden wordt gedefinieerd volgens Bethesda-waarde voor positieve test op remmers van het lokaal laboratorium (gelijk aan of boven de onderste detectiegrens).
2. Meetbare remmeractiviteit tijdens het screeningbezoek gemeten aan de hand van de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-assay in het centraal laboratorium. Een negatieve remmertest in het lokaal laboratorium kan eerst worden gebruikt om te bepalen of een proefpersoon in aanmerking komt voor deelname. Een proefpersoon die wordt geregistreerd

op basis van de testresultaten van het lokaal laboratorium, moet echter uit het onderzoek worden teruggetrokken, indien de testresultaten van het centraal laboratorium bij screening een positieve remmer aantonen. Proefpersonen met een actieve bloeding die dringend moeten worden behandeld, kunnen worden geregistreerd en kunnen het onderzoeksgeneesmiddel ontvangen, nadat het centraal laboratorium monsters heeft ontvangen voor een remmertest, in afwachting van de resultaten. De proefpersoon moet echter uit het onderzoek worden teruggetrokken, indien de testresultaten van het centraal laboratorium wijzen op een positieve remmer.

3. Voorgeschiedenis van overgevoelighedsreacties geassocieerd met intraveneuze toediening van immunoglobuline.

4. Injectie van een FVIII-ervangingsproduct of een bloedcomponent, voordat wordt bevestigd dat de proefpersoon in aanmerking komt voor deelname.

5. Injectie van rFVIIIc, voordat wordt bevestigd dat de proefpersoon in aanmerking komt voor deelname.

6. Andere bloedstollingsstoornis(sen) naast hemofilie A.

7. Gelijktijdige, klinisch significante, ernstige ziekte waardoor de proefpersoon naar oordeel van de onderzoeker niet geschikt is voor deelname.

8. Huidige systemische chemotherapie en/of behandeling met andere immuunonderdrukkende geneesmiddelen. Gebruik van corticosteroïden als astmabehandeling of behandeling van acute allergische aanvallen is toegestaan, met uitzondering van systemische behandeling met corticosteroïden van kinderen die dagelijks of om de 2 dagen * 2 mg/kg prednison per dag of een vergelijkbaar middel ontvangen, of langer dan 14 dagen * 20 mg/dag krijgen als zij meer wegen dan 10 kg.

9. Deelname in de afgelopen 30 dagen aan een ander wetenschappelijk onderzoek met een experimentele behandeling.

10. Gelijktijdige deelname aan een ander wetenschappelijk onderzoek met een experimentele behandeling.

11. Niet in staat zijn om te voldoen aan de vereisten van het onderzoek

12. Andere, niet nader genoemde redenen die, naar het oordeel van de onderzoeker of Biogen Idec, de proefpersoon ongeschikt maken voor registratie in het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 4
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Elocta
Generieke naam: efmoroctocog alfa (recombinant Factor VIII-Fc)
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2013-005512-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02234323

Register

CCMO

ID

NL56493.042.16