

Een fase-3, prospectief, open-label, internationaal multicenter onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van profylaxe met rVWF bij ernstige ziekte van von Willebrand

Gepubliceerd: 08-12-2016 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de prospectieve beoordeling van de mediane geannualiseerde totale bloedingsfrequentie (Annualized Bleeding Rate, ABR) van spontane bloedingen tijdens gelijktijdige profylactische behandeling met rVWF (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47063

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

071301 - rVWF in profylaxe

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

erfelijke ernstige bloedingsstoornissen, Von Willebrand's

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Baxalta Innovations GmbH

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PROFYLAXE, rVWF, von Willebrand factor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Jaarlijks aantal bloedingen (ABR) van spontane (niet met een trauma in verband staande) bloedingen gedurende profylactische behandeling met rVWF (vonicog alfa).

Secundaire uitkomstmaten

Toegevoegde werkzaamheid van profylactische behandeling met rVWF (vonicog alfa).

ABR percentage reductie succes voor OD deelnemers is gedefinieerd als minstens 25% lagere ABR van spontane (niet met een trauma in verband staande) bloedingen gedurende rVWF (vonicog alfa) profylaxe in verhouding tot de historische ABR van deelnemers gedurende on-demand behandeling.

ABR behoud succes voor pdVWF switch deelnemers is gedefinieerd als het behalen van een ABR voor spontane bloedingen tijdens rVWF (vonicog alfa) profylaxe die niet groter is dan de historische ABR van deelnemers gedurende profylactische behandeling met rVWF (vonicog alfa).

Gecategoriseerde spontane ABR gedefinieerd als 0, 1-2, 3-5, of >5 bloedingen

gedurende de 12-maanden profylactische behandeling met rVWF (vonicog alfa).

Totaal aantal infusies en het gemiddelde aantal infusies per week tijdens profylactische behandeling met rVWF (vonicog alfa).

Totale consumptie van rVWF (vonicog alfa) tijdens profylactische behandeling, gecorrigeerd voor gewicht.

Spontane ABR op de locatie van de bloeding (gastrointestinaal [GI], epistaxis, gewrichtsbloeding, menorrhagie, oraal slijmvlies en ander slijmvlies, spierweefsel en zacht weefsel, etc.) terwijl onder profylactische behandeling met VWF (vonicog alfa).

Veiligheid

Bijwerkingen (AEs - Adverse Events): incidentie, ernst, oorzakelijkheid

Incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen

Incidentie van ernstige overgevoelighedsreacties

Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen VWF en FVIII

Ontwikkeling van totale bindende antilichamen tegen VWF en FVIII

Ontwikkeling van bindende antilichamen tegen CHO-eiwitten, muizenimmunoglobuline G (IgG) en rFurin.

Klinisch significante veranderingen in vitale functies en klinische laboratorium parameters ten opzichte van de baseline.

Farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek (FD).

FK parameters na uitwas voor on-demand deelnemers: incrementeel herstel (IR), terminale halfwaardetijd ($T_{1/2}$), gemiddelde residentietijd (MRT), gebied onder de concentratie versus tijdscurve van 0 tot oneindigheid ($AUC_{0-\infty}$), gebied onder de concentratie versus tijdscurve van 0 tot de laatst meetbare concentratie ($AUC_{0-t_{last}}$), maximale concentratie (C_{max}), minimale tijd om de maximale concentratie te behalen (T_{max}), volume van verspreiding bij een stabiele toestand (v_{ss}), en opruiming (CL) gebaseerd op VWF:RCo, Von Willebrand factor antigeen (VWF:ag), Von Willebrand collageen bindingsactiviteit (VWF:CB)

FD parameters na uitwas van on-demand deelnemers: C_{max} , T_{max} en $AUC_{0-t_{last}}$ zoals gemeten bij FVIII stollings (FVIII:C) spiegels.

FK parameters bij een stabiele toestand voor on-demand en switch deelnemers: gebied onder de concentratie versus tijdscurve van 0 tot the einde van het partiële doseringsinterval ($AUC_{0-\tau;ss}$), maximale concentratie tijdens het partiële doseringsinterval ($C_{max;ss}$), minimale tijd om de maximale concentratie te behalen ($T_{max;ss}$), en minimale concentratie tijdens het partiël doseringsinterval ($C_{min;ss}$) gebaseerd op VWF:RCo, VWF:Ag en VWF:CB. FK parameters bij stabiele toestand zullen worden vastgesteld kort na het bereiken van de stabiele toestand bij switch deelnemers en aan het einde van de studie voor on-demand én switch deelnemers gebaseerd op de langere interval van de irreguliere doserings intervallen.

FD parameters bij een stabiele toestand voor on-demand en switch deelnemers: $AUC_{0-\tau;ss}$, $C_{max;ss}$, $T_{max;ss}$ en $C_{min;ss}$ zoals gemeten bij FVIII stollings (FVIII:C) spiegels. FD parameter stabiele toestand zullen worden vastgesteld

kort na het bereiken van de stabiele toestand bij switch deelnemers en aan het einde van de studie voor on-demand én switch deelnemers gebaseerd op de langere interval van de irreguliere doserings intervallen.

Tijdsverloop van FVIII stollingsactiviteit (FVIII:C) niveaus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Baxalta US Inc. (hierna: Baxalta of sponsor) heeft een humaan recombinante Von Willebrandfactor (rVWF) ontwikkeld, die co-expressie heeft met recombinant factor VIII (rFVIII) in de eicellen van Chinese hamsters (CHO) en tijdens het daaropvolgende downstreamproces worden afgescheiden. Vanwege mogelijke bezorgdheid omtrent het risico van via het bloed verspreide pathogenen die met het menselijk plasma geïntroduceerd kunnen worden, wordt voor de celkweek, purificatie of formulering van het eindproduct geen gebruikgemaakt van exogene grondstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong. De enige eiwitten naast rVWF in het eindproduct zijn sporen van muizen-immunoglobuline (IgG, uit de immunoaffiniteitszuivering), gastcel (d.w.z. CHO)-eiwit, rFurin (voor de verdere verwerking van rVWF). rVWF is bedoeld voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand (VWD).

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de prospectieve beoordeling van de mediane geannualiseerde totale bloedingsfrequentie (Annualized Bleeding Rate, ABR) van spontane bloedingen tijdens gelijktijdige profylactische behandeling met rVWF (vonicog alfa) en vergelijking met de historische ABR van spontane bloedingen van de deelnemer gedurende de on-demand behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase-3, prospectief, open-label, niet-gerandomiseerd, internationaal multicenter onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid, inclusief immunogeniciteit en trombogeniciteit, en HRQoL van een profylactisch behandelingsregime met rVWF voor deelnemers met ernstige VWD.

Werkzaamheid van de behandeling van perioperatief bloedingsmanagement, als een

operatie is vereist is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers die eerder on-demand behandeling hebben ontvangen, krijgen tweemaal per week een infuus met BAX 111 (rVWF) in een dosering van 50 ± 10 IE/kg rVWF:RCo. De dosis kan binnen dit bereik worden aangepast op basis van de FK-gegevens, de voorgeschiedenis van bloedingen van de deelnemer, en de resultaten van de klinische en laboratoriumbeoordelingen. Gedurende de behandeling worden bloedingen waarvoor substitutietherapie met VWF- concentraat nodig is om de bloedingen onder controle te brengen, behandeld met rVWF met of zonder ADVATE. De dosis is afhankelijk van de ernst van de bloedingen en wordt aangepast afhankelijk van de klinische respons.

Inschatting van belasting en risico

De in sectie 6.6 van het protocol genoemde voordelen wegen zwaarder dan de volgende mogelijke risico's van rVWF:

- allergische overgevoelighedsreacties zoals die bij elk intraveneus toegediend eiwitproduct kunnen voorkomen
- trombo-embolische gebeurtenissen
- ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen VWF

Zie de IB voor nadere gegevens over de voordelen en risico's van het OP.

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)

Deelnemers die aan ALLE onderstaande criteria voldoen, komen in aanmerking voor dit onderzoek:

1. Deelnemer heeft een gedocumenteerde diagnose ernstige VWD (baseline VWF:RCo <20 IE/dl) met een voorgeschiedenis van vereiste substitutietherapie met Von Willebrandfactor-concentraat om bloedingen onder controle te houden:
 - a. Type 1 (VWF:RCo <20 IE/dl) of
 - b. Type 2A (zoals aangetoond door multimeerpatroon), Type 2B (zoals gediagnostiseerd op basis van genotype), Type 2M of
 - c. Type 3 (VWF:Ag ≤ 3 IE/dl).
2. De diagnose is bevestigd door middel van genetisch onderzoek en multimeeranalyse en vastgelegd in de voorgeschiedenis van de patiënt of tijdens screening.
3. Voor de on-demand patiëntengroep, deelnemer krijgt momenteel behandeling on-demand waarvoor profylactische behandeling wordt aanbevolgen door de arts.
4. Voor de pdVWF switch patiëntengroep, deelnemer kreeg profylactische behandeling met pdVWF producten minder dan 12 maanden voorafgaand aan de screening.
5. Voor de on-demand patiëntengroep, deelnemer had gedurende de afgelopen 12 maanden ≥ 3 gedocumenteerde spontane bloedingen (niet inclusief menorrhagie) waarvoor behandeling met VWF nodig was.
6. Beschikbaarheid van dossiers om type, frequentie en behandeling van bloedingen gedurende de 12 maanden voorafgaand aan insluiting op betrouwbare wijze te beoordelen. Retrospectieve data tot 24 maanden moeten verzameld worden indien beschikbaar. Beschikbaarheid van dosering- en factor consumptie gedurende 12 maanden (tot 24 maanden) van behandeling voorafgaand aan inschrijving is nodig voor de pdVWF switch deelnemers en gewenst (maar niet verplicht) voor de on-demand deelnemers.
7. De deelnemer is ≥ 18 jaar oud op het moment van screening en heeft een BMI ≥ 15 maar <40 kg/m².
8. Indien de deelnemer een vrouw is die kinderen kan krijgen, moet de deelnemer bij screening een negatieve bloed-/urinezwangerschapstest laten zien en akkoord gaan met het

gebruik van doeltreffende anticonceptiemiddelen voor de duur van het onderzoek.

9. De deelnemer is bereid en in staat om aan de protocolvereisten te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers die aan ÉÉN OF MEER van de onderstaande criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor dit onderzoek:

1. De deelnemer heeft de diagnose Type 2N VWD, pseudo-VWD of een andere erfelijke of niet-erfelijke stollingsaandoening anders dan VWD (bijv. kwalitatieve en kwantitatieve aandoeningen van de bloedplaatjes of verhoogde protrombinetijd (PT)/internationaal genormaliseerde ratio [INR] 1.4).
2. De deelnemer ontvangt op dit moment profylactische behandeling van meer dan 5 infusies per week.
3. De deelnemer ontvangt op dit moment profylactische behandeling met een wekelijkse doses boven 240 IU/kg.
4. Bij de deelnemer was in het verleden of ten tijde van de screening sprake van aanwezigheid van een VWF-remmer.
5. Bij de deelnemer was in het verleden of op dit moment sprake van aanwezigheid van een factor VIII-remmer met een titer $\geq 0,4$ Bethesda eenheid (BE) (op basis van Nijmegen-gemodificeerde Bethesda-assay) of $\geq 0,6$ BU (op basis van Bethesda-assay).
6. De deelnemer heeft een bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de onderzoeksmiddelen, zoals muis- of hamstereiwitten.
7. De deelnemer heeft een medische voorgeschiedenis van immuunstoornissen, uitgezonderd seizoensgebonden allergische rhinitis/conjunctivitis, milde astma, voedselallergieën of dierallergieën.
8. De deelnemer heeft een medische voorgeschiedenis van een trombo-embolische gebeurtenis.
9. De deelnemer is humaan immunodeficiëntievirus (hiv) positief met een absolute T-helpercel (CD4)-telling 200/mm³.
10. De deelnemer is gediagnostiseerd met significante leverschade volgens medisch onderzoek door de arts, volgens deelnemer's huidige conditie of medische voorgeschiedenis of zoals aangetoond door een van de volgende factoren: serum alanine-aminotransferase (ALT) 5 keer de bovengrens van normaal; hypoalbuminemie; portale hypertensie (zoals aanwezigheid van niet anders verklaarbare splenomegalie, voorgeschiedenis van oesofageale varices).
11. De deelnemer is gediagnostiseerd met nierziekte, met een serumcreatininewaarde (CR) $\geq 2,5$ mg/dl.
12. De deelnemer heeft een bloedplaatjesaantal < 100.000 /ml ten tijde van screening.
13. De deelnemer is behandeld geweest met een immunomodulerend geneesmiddel, met uitzondering van een topische behandeling (zoals zalven, neussprays), binnen 30 dagen voorafgaand aan het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming.
14. De deelnemer is zwanger of geeft borstvoeding ten tijde van insluiting.
15. De patiënt heeft een aandoening van de baarmoederhals of baarmoeder die menorrhagie of metrorragie veroorzaakt (zoals infectie, dysplasie).

16. De deelnemer heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een ander onderzoeksproduct (OP) of onderzoekshulpmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of staat gepland om deel te nemen aan een ander klinisch onderzoek met een OP of onderzoekshulpmiddel tijdens de loop van dit onderzoek.
 17. De deelnemer heeft een progressieve dodelijke ziekte en/of levensverwachting van minder dan 15 maanden.
 18. De deelnemer is ingepland voor een chirurgische ingreep.
 19. De deelnemer is door de onderzoeker niet in staat of niet bereid gevonden om mee te werken aan de onderzoeksprocedures.
 20. De deelnemer lijdt aan een geestelijke aandoening waardoor hij/zij niet in staat is de aard, omvang en mogelijke gevolgen van het onderzoek te begrijpen en/of heeft een aantoonbare onwillige houding.
 21. De deelnemer zit in de gevangenis of staat onder verplichte behandeling vanwege wettelijk en/of juridisch bevel.
 22. De deelnemer is lid van het onderzoeksteam of heeft een afhankelijke relatie met een van de leden van het onderzoeksteam, waaronder bloedverwanten (d.w.z. kinderen, partner/echtgenoot/echtgenote, broers, zussen en ouders) en medewerkers.;
- Criteria voor uitstel
1. Als de deelnemer last heeft van een acute bloeding of acute ziekte (bijv. griep, griepachtig syndroom, allergische rhinitis/conjunctivitis, niet-seizoensgebonden astma), wordt het screeningbezoek uitgesteld totdat de deelnemer beter is.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-01-2018
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Advate
Generieke naam:	rFVIII
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Recombinant von Willebrand Factor
Generieke naam:	HUMAN VON WILLEBRAND FACTOR

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement

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	EUCTR2016-001478-14-NL
CCMO	NL59762.078.16