

Een open-label, multicenter, fase-3-vervolgstudie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van recombinant stollingsfactor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) bij proefpersonen met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 07-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstellingen van de studie zijn: Arm 1 en arm 3 (PTP*s): het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van rVIII SingleChain op de lange termijn m.b.t. remmerontwikkeling bij PTP*s. Arm 2 (PUP*s): • het karakteriseren van de veiligheid m.b....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47544

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CSL627_3001

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Hemofilie A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring GmbH

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSL627 3001, Hemofilie A, Recombinant Factor VIII (rVIII)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de incidentie van remmervorming tegen FVIII gedurende 100 BD*s aan rVIII-SingleChain bij PTP* s (arm 1 en 3) en de incidentie van remmervorming met hoge titer gedurende 50 BD*s aan rVIII-SingleChain bij PUP*s (arm 2).

Succesvolle behandeling bij grote bloedingen in PUPs.

Aantal spontane bloedingen per jaar in PUPs.

Secundaire uitkomstmaten

- De frequentie van succesvolle behandeling van bloedingsepisoden (omschreven als beoordeeld met **uitstekend** of **goed** op de 4-puntsschaal van de onderzoeker voor klinische beoordeling van hemostatische werkzaamheid).
- De geannualiseerde frequentie van bloedingen (traumatisch en niet-traumatisch) tijdens profylaxe en behandeling naar behoefte .
- Het aandeel bloedingsepisoden waarvoor 1, 2, 3 of > 3 infusies van rVIII-SingleChain nodig zijn om hemostase te bereiken.
- De gemiddelde feitelijke dosis per kg per proefpersoon per jaar; het verbruik van factor VIII, uitgedrukt in aantal infusies en IE/kg per maand en per jaar,

alsmede in IE/kg per incident (profylactisch en naar behoefte).

- Beoordeling door de onderzoeker van de hemostatische werkzaamheid van rVIII

SingleChain bij proefpersonen die een operatie ondergaan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A is een zeldzame maar serieuze X-gelinkt recessieve bloedingsziekte die mannen kunnen krijgen en wordt gekenmerkt door een deficiëntie in stollingsfactor VIII (FVIII). Individuele met ernstige hemofilie bloeden vaak spontaan, dat is zonder een bekend trauma of andere oorzaak. Deze bloeding is vaak in de gewrichten en spieren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen van de studie zijn:

Arm 1 en arm 3 (PTP*s): het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van rVIII SingleChain op de lange termijn m.b.t. remmerontwikkeling bij PTP*s.

Arm 2 (PUP*s):

- het karakteriseren van de veiligheid m.b.t. remmerontwikkeling bij PUP*s.
- het evalueren van de werkzaamheid van behandeling naar behoefte en profylactische behandeling met rVIII SingleChain bij PUP*s

De secundaire doelstellingen van de studie zijn:

Arm 1 en arm 3 (PTP*s):

- Het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van rVIII SingleChain m.b.t. remmervorming na 10 BD*s en na 50 BD*s
- Het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van rVIII SingleChain m.b.t. antistoffen tegen rVIII-SingleChain en antistoffen tegen eiwitten uit het ovarium van de Chinese hamster (CHO)
- Het verzamelen en evalueren van werkzaamheidsinformatie over de profylaxe en behandeling van bloedingepisodes
- Het beoordelen van de hemostatische werkzaamheid van rVIII-SingleChain bij PTP*s die chirurgie ondergaan, met behulp van de 4-puntsschaal voor werkzaamheidsevaluatie van chirurgische behandeling

Arm 2 (PUP*s):

- Het verder karakteriseren van het veiligheidsprofiel van rVIII SingleChain m.b.t. remmerontwikkeling

- Het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van rVIII SingleChain m.b.t. antistoffen tegen rVIII-SingleChain en antistoffen tegen CHO-eiwitten. Het registreren en evalueren van het benodigde aantal rVIII-SingleChain-injecties voor de behandeling van bloedingsepisoden
- Het karakteriseren van het verbruik van rVIII-SingleChain bij profylaxe, behandeling naar behoefte en chirurgie
- Het beoordelen van de hemostatische werkzaamheid van rVIII-SingleChain bij PUP*s die chirurgie ondergaan, met behulp van de 4-puntsschaal voor werkzaamheidsevaluatie van chirurgische behandeling
- Het beoordelen van het optreden van klinisch significante afwijkingen in vitale functies na toediening van rVIII-SingleChain

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, niet-gerandomiseerde, open-label, meerarmige, fase-3-studie.

Alle patiënten krijgen CSL627 als studiemedicatie.

Bij de studie worden proefpersonen met en zonder eerdere blootstelling aan factor VIII (FVIII)-substitutie therapie ingeschreven voor 1 van de volgende 3 armen:

1. Arm 1 (vooraf behandelde patiënten [previously treated patients, PTP*s]): proefpersonen van alle leeftijden die hebben deelgenomen aan een eerdere door CSL Behring (CSL)-gesponsorde studie met rVIII SingleChain.
2. Arm 2 (vooraf onbehandelde patiënten [previously untreated patiënts, PUP*s]): proefpersonen van 0 tot <18 jaar oud die niet eerder aan een FVIII-product zijn blootgesteld.
3. Arm 3*: PTP*s < 65 jaar oud met ten minste 50 blootstellingsdagen (BD*s) aan een FVIII-product en die op dit moment niet zijn ingeschreven voor een rVIII SingleChain-studie.

Bij een chirurgische substudie (open voor alle studiearmen) zal het gebruik van rVIII-SingleChain bij chirurgie worden onderzocht.

* Opmerking: Arm 3 zal gesloten blijven totdat de sponsor bepaalt dat deze opengaat. Arm 3 zal opengaan om in totaal ten minste 200 PTP*s voor 100 BD*s in arm 1 en 3 gecombineerd te bereiken. De sponsor zal direct contact opnemen met onderzoekers wanneer arm 3 voor inschrijving geopend is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

rVIII-SingleChain wordt geleverd als gelyofiliseerd poeder dat gereconstitueerd dient te worden met oplosmiddel (steriel water voor injectie). Na reconstitutie wordt rVIII-SingleChain toegediend als een IV-infuus.

Inschatting van belasting en risico

Het voordeel van de behandeling is het stoppen en/of voorkomen van bloedingen en het mogelijk maken van een normaal en langer leven. Gebaseerd op laboratoriumstudies zou CSL627 dezelfde voordelen als de huidige FVIII behandelingen moeten hebben. Als toevoeging, CSL zou een adequaat veiligheidsprofiel moeten leveren vergeleken met andere huidige FVIII handelsproducten. De risico's zijn dat het misschien minder effectief werkt in het laten toenemen van factor VIII waarden en stoppen of voorkomen van bloedingen dan huidige producten en minder goed correleren met de stollingsfactor test die gebruikt wordt door de artsen. Behandeling met een antihomofilische factor presenteert een risico voor de vorming van remmers, hoewel het absolute risico voor de vorming van remmers met CSL627 onbekend is.

Het geassocieerde voordeel van behandeling met CSL627 weegt op tegen de mogelijke risico's voor de proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
Marburg 35041
DE

Wetenschappelijk

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
Marburg 35041
DE

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)

Geschikte patiënten zijn mannen van welke leeftijd dan ook bij wie de diagnose ernstige hemofilie A (FVIII-activiteitsniveau < 1%) is gesteld en die aan een eerdere door CSL gesponsorde klinische studie met rVIII-SingleChain hebben deelgenomen. , Arm 1 (PTP*s): proefpersonen van alle leeftijden die hebben deelgenomen aan een eerdere door CSL gesponsorde klinische studie met rVIII SingleChain. , Arm 2 (PUP*s): proefpersonen van 0 tot < 18 jaar oud die niet eerder zijn blootgesteld aan een FVIII-product (met uitzondering van kortdurend gebruik van bloedproducten)., Arm 3 (PTP*s): proefpersonen van 0 tot < 65 jaar oud die ten minste 50 BD*s aan een voorafgaand FVIII- product hebben gehad en die op dit moment niet zijn ingeschreven voor een rVIII-SingleChain-studie., ITI sub-studie:

- PUPs die in de hoofdstudie een bevestigde ontwikkeling van inhibitor voor rVIII-SingleChain hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan één van de volgende exclusiecriteria voldoen mogen niet voor de studie worden ingeschreven:

- Huidige behandeling met een therapie die niet is toegestaan tijdens de studie, zoals beschreven in paragraaf 7.2 van het studieprotocol
- Eerdere deelname aan de huidige studie 3. Geestelijke toestand waardoor de patiënt (of de wettige vertegenwoordiger[s] van de patiënt) niet in staat is/zijn om de aard, reikwijdte en mogelijke consequenties van de studie te begrijpen
- Bekende of vermoede overgevoeligheid voor rVIII-SingleChain of één van de hulpstoffen van rVIII-SingleChain of eiwitten van het ovarium van de Chinese hamster (CHO)
- Elke kwestie die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor deelname aan de studie, • Bekende of vermoede overgevoeligheid voor rVIII SingleChain, voor één van de hulpstoffen van rVIII SingleChain of

voor CHO-eiwitten

- Huidige behandeling met een therapie die niet is toegestaan tijdens de studie
- Serumcreatinine > 2 keer de bovengrens (x ULN), alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST) > 5 x ULN bij screening (indien aangegeven voor een bepaalde arm)
- Voorgeschiedenis van FVIII-remmers bij eerstegraads familie (bijv. broer of zus)
- Arm 3: Voorgeschiedenis van FVIII-remmers of FVIII-remmers op dit moment

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-11-2014
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afstyla
Generieke naam:	antihemophilic factor (recombinant), single chain
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
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	EUCTR2013-003262-13-NL
CCMO	NL49424.018.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 20-07-2021

Datum eerste publicatie onderzoek
28-11-2019