

Fase 3, prospectief, multicenter, open-label onderzoek naar de veiligheid, immunogeniciteit en hemostatische werkzaamheid van gepegyleerde factor VIII (BAX 855) bij niet eerder behandelde patiënten (PUPs - previously untreated patients) < 6 jaar met ernstige hemofilie A (FVIII < 1%)

Gepubliceerd: 04-04-2016 Laatste bijgewerkt: 27-06-2025

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid van BAX 855, inclusief immunogeniciteit, op basis van de incidentie van de ontwikkeling van FVIII-remmers (* 0,6 Bethesda unit (BU)/ml met de Nijmegen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Plaatjesaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47694

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAX 855 PUP

Aandoening

- Plaatjesaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloedingsstoornis, hemofilie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Baxalta Innovations GmbH

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADVATE, BAX 855 PUP, FVIII remmer, Hemophilie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van ontwikkeling van FVIII-remmers.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

- * Het binden van IgG- en IgM-antilichamen aan FVIII, PEG-FVIII en PEG
- * Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (AEs en SAEs)
- * Klinisch significante veranderingen in vitale functies en klinische

laboratoriumparameters (hematologie en klinische chemie)

Werkzaamheid:

- *Bloedingsgraad op jaarbasis (ABR - annualized bleeding rate) voor profylaxe en behandeling op afroep
- * Aantal infusen met BAX 855 per bloedingsepisode
- *Algehele hemostatische werkzaamheidsbeoordeling 24 uur na de start van de behandeling en na verdwijning van de bloeding
- * Het totale aan het gewicht aangepaste verbruik van BAX 855 per maand, jaar en gebeurtenis (profylaxe, behandeling van bloedingsepisode) en het aantal infusen

per maand en per jaar

Beoordeling van intra-, post- en perioperatieve hemostatische werkzaamheid in geval van chirurgie

Intra- en postoperatief bloedverlies in geval van chirurgie

Farmacokinetiek:

* IR bij baseline en na verloop van tijd

* Halfwaardetijd bij baseline (optioneel)

Aanvullende resultaatmetingen voor ITI:

Primair: het slagingspercentage van ITI-therapie met BAX 855.

Secundair: de mate van gedeeltelijk succes en falen van ITI met BAX 855.

ABR tijdens ITI

Het totale aan het gewicht aangepaste verbruik van BAX 855 per maand en per jaar voor elk toegepast ITI-regime.

Aan de katheter gerelateerde complicaties.

Het binden van IgG- en IgM-antilichamen aan FVIII, PEG-FVIII en PEG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksmiddel (IP - investigational product), BAX 855, is een polyethyleenglycol gepegyleerd (PEG) full-length recombinant FVIII (rFVIII), bestemd voor gebruik als FVIII-vervangingstherapie met een verlengde halfwaardetijd voor de profylaxe en behandeling van bloedingsepisodes bij patiënten met ernstige hemofilie A.

Aangezien de halfwaardetijd van actuele FVIII-producten in het bereik ligt van 10-14 uur, vereisen huidige profylaxeregimes een infuustoediening van FVIII om de dag of om de 2-3 dagen, indien gebaseerd op het individuele farmacokinetische profiel (PK-profiel) van elke patiënt. Pegylering van FVIII is ontwikkeld om de halfwaardetijd van FVIII te verlengen, met als doel het

verminderen van de toedieningsfrequentie met behoud van een vergelijkbaar therapeutisch effect van bestaande FVIII-producten, het verbeteren van het gemak voor de patiënt en de naleving van de therapie en op die manier verbetering van de algehele gezondheidsresultaten. BAX 855 bestaat uit rFVIII-eiwitmoleculen (octocog alfa, ADVATE) met covalent gebonden PEG-ketens met een moleculair gewicht van 20 kDA, gekoppeld aan het eiwit met behulp van een stabiele

koppeling. Het product wordt gereconstitueerd met steriel water voor injectie en wordt intraveneus (i.v.) toegediend als oplossing via bolusinfuus. Het gebruikt dezelfde stabilisatoren (mannitol, trehalose, histidine en glutathion) als het rFVIII-product waarvan het is afgeleid. Zowel uitgebreide preklinische onderzoeken als een afgerond fase 1-onderzoek (onderzoek 261101) en het cruciale fase 2/3-onderzoek (onderzoek 261201) hebben aangetoond dat de pegylering zowel de in-vivo halfwaardetijd als de meetbare circulerende activiteit van het product verlengt (vastgesteld in chromogene assays en stollingsassays die uit 1 fase bestonden). Fysisch-chemische karakteriseringsonderzoeken tonen aan dat de functionele activiteit van BAX 855 vergelijkbaar is met die van ADVATE. Aanvullende informatie is beschikbaar in de onderzoekersbrochure (IB - Investigator's Brochure) voor BAX 855. Het huidige onderzoek is een fase 3, prospectief, ongecontroleerd, multicenter onderzoek ter beoordeling van het risico op remming bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's) die BAX 855 kregen en om een overzicht te krijgen van samenhang met genetische factoren of andere risicofactoren. Ten minste 100 pediatrische deelnemers < 6 jaar met ernstige hemofilie A worden opgenomen om te worden gevolgd voor minimaal 100 ED's (effectieve doses) of tot zij remmende antilichamen tegen FVIII hebben ontwikkeld.

Hemofilie A is een aangeboren bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door gebrek aan FVIII en wordt behandeld door vervangingstherapie met FVIII-concentraat. Het huidige ziektebeheer van ernstige hemofilie A omvat behandeling van bloedingsepisodes op afroep en profylaxe om bloedingen te voorkomen.⁷ Het belangrijkste doel van een profylactische behandeling bij patiënten met ernstige hemofilie A is het voorkomen van bloedingsepisodes, met name gewrichtsbloedingen.

De beoogde indicatie voor BAX 855 is behandeling en profylaxe van bloeding bij deelnemers met hemofilie A. Het klinische programma van BAX 855 voldoet aan de richtlijnen EMA/CHMP/BWP/144533/2009 voor FVIII bij hemofilie A.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid van BAX 855, inclusief immunogeniciteit, op basis van de incidentie van de ontwikkeling van FVIII-remmers (* 0,6 Bethesda unit (BU)/ml met de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-assay).

Secundaire doelstellingen:

Veiligheid

1. Het bepalen van de immunogeniciteit van BAX 855 in termen van het binden van IgG- en IGM-antilichamen aan FVIII, PEG-FVIII en PEG
2. Het bepalen van de veiligheid van BAX 855 op basis van bijwerkingen (AEs - adverse events) en ernstige bijwerkingen (SAEs - serious adverse events)

Hemostatische werkzaamheid

3. Het beoordelen van de werkzaamheid van profylactische behandeling met BAX 855
4. Het karakteriseren van de werkzaamheid van BAX 855 voor de controle van bloedingsepisodes

Farmacokinetiek

6. Het bepalen van het gradueel herstel (IR - incremental recovery) van BAX 855 bij baseline en na verloop van tijd
7. Het bepalen van de halfwaardetijd van BAX 855 bij baseline (optioneel)

Doelstellingen voor ITI (imuuntolerantie-inductie):

8. Het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van ITI met BAX 855
9. Het bepalen van de mate van succes, gedeeltelijk succes en falen van ITI met BAX 855.

Onderzoeksopzet

Fase 3. Open-label onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BAX 855 zal worden toegediend bij het Baseline Bezoek en bij alle studiebezoeken behalve Visit 5 $\pm$ 1 ED en Visit 15 $\pm$ 1 ED met een vaste dosis om de IR te bepalen (zie paragraaf 8.7.3.1). Patienten zullen ofwel profylaxe (zie paragraaf 8.7.3.2) en/of ondemand therapie (zie paragraaf 8.7.3.3) ontvangen, maar profylactische behandeling moet worden gestart voor de leeftijd van 3 jaar of zodra de patient twee tegelijkijdige bloedingen heeft gehad vóór de leeftijd van 3 jaar, afhankelijk van wat het eerste plaatsvindt. Bij FVIII remmerontwikkeling kunnen bypassing agents worden gebruikt naast BAX 855.

Inschatting van belasting en risico

BAX 855 en ADVATE hebben vergelijkbare preklinische, enkelvoudige en herhaalde toxicologische en farmacologische dosistesten ondergaan. De resultaten suggereren dat BAX 855 een veiligheidsprofiel heeft dat vergelijkbaar is met dat van ADVATE. Aangezien het kerneiwit van BAX 855 identiek is aan ADVATE, wordt voor de infuustoediening van BAX 855 bij mensen een veiligheidsprofiel verwacht dat gelijk is aan dat van ADVATE. De vaakst gemelde bijwerkingen van ADVATE die worden beschreven in post-marketing klinische onderzoeken, omvatten: FVIII-remmers, pyrexie en hoofdpijn.

Overgevoelighedsreacties van het allergische type, inclusief anafylaxie, zijn gemeld bij ADVATE en kwamen tot uiting in duizeligheid, paresthesie, uitslag, blozen, zwelling van het gezicht, urticaria en pruritus. Er zijn in afgeronde en nog lopende klinische onderzoeken met BAX 855 geen andere nadelige reacties

op het geneesmiddel waargenomen dan de bijwerkingen die zijn gerapporteerd voor ADVATE.

Contactpersonen

Publiek

Baxalta Innovations GmbH

DC-Tower, Donau-City Str. 7
Vienna 1220
AT

Wetenschappelijk

Baxalta Innovations GmbH

DC-Tower, Donau-City Str. 7
Vienna 1220
AT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelnemer is < 6 jaar op het moment van screening
2. Deelnemer is niet eerder behandeld met <3 ED's (effectieve doses) ADVATE, BAX 855 of plasmatransfusie op enig moment voorafgaand aan screening
3. Deelnemer heeft ernstige hemofilie A (FVIII < 1%), zoals vastgesteld door het

centraal laboratorium, of een historische FVIII-waarde $< 1\%$, zoals vastgesteld door een plaatselijk laboratorium en een optioneel bijkomende FVIII-genmutatie

overeenkomend met ernstige hemofilie A

4. Deelnemer is immuun-competent met een CD4+-telling > 200 cellen/mm³, zoals bevestigd door het centraal laboratorium bij screening

5. Ouder of wettelijk vertegenwoordiger is bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemer heeft detecteerbare FVIII-remmende antilichamen (* 0,6 BU volgens de

Nijmegen-modificatie van de Bethesda-assay) zoals bevestigd door het centraal laboratorium bij screening

2. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van FVIII-remmende antilichamen (* 0,6 BU volgens de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-assay of de Bethesda-assay) op enig moment voorafgaand aan screening

3. Deelnemer is gediagnosticeerd met een erfelijk of verworven hemostatisch defect anders dan hemofilie A (bijv. kwalitatieve bloedplaatjesstoornis of ziekte van Von Willebrand)

4. Deelnemer is eerder behandeld met cryoprecipitaat of een type FVIII-concentraat anders dan ADVATE of BAX 855, of heeft ADVATE BAX 855 of een plasmatransfusie toegediend gekregen in * 3 ED's (effectieve doses) op enig moment voorafgaand aan screening

5. Deelnemer krijgt in totaal > 2 ED's ADVATE gedurende de priode voorafgaand aan deelname en tijdens de screeningsperiode, tot aan de baseline visite.

6. Het gewicht van de deelnemer is volgens verwachting < 5 kg bij de baseline visite.

7. Bloedplaatjestelling van de deelnemer is < 100.000 /ml.

8. Deelnemer heeft een bekende overgevoeligheid eiwitten van muizen of hamsters, PEG of Tween 80

9. Deelnemer heeft een ernstige chronische leverfunctiestoornis [bijv. alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST) > 5 x bovengrens van normaal, of een gedocumenteerde INR $> 1,5$] in de medische voorgeschiedenis of ten tijde van de screening

10. Deelnemer heeft ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine $> 1,5$ x bovengrens van normaal)

11. Deelnemer gebruikt momenteel of gebruikte onlangs (< 30 dagen geleden) andere gepegyleerde geneesmiddelen voorafgaand aan onderzoeksdeelname, of staat gepland dergelijke geneesmiddelen gebruiken tijdens onderzoeksdeelname

12. Deelnemer is ingepland voor toediening in de loop van het onderzoek van een systemisch immunomodulerend geneesmiddel (bijv. corticosteroïde in een dosis equivalent aan meer dan hydrocortison 10 mg/dag, of *-interferon) anders dan

anti-retrovirale chemotherapie

13. Deelnemer heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksmiddel (IP - investigational product) of een experimenteel hulpmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan insluiting of staat ingepland voor deelname aan een ander klinisch onderzoek met een IP of experimenteel hulpmiddel in de loop van dit onderzoek

14. Ouder of wettelijk vertegenwoordiger heeft een medische, psychiatrische of cognitieve ziekte die, of een mate van recreatief drugs-/alcoholgebruik dat, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid of naleving van de deelnemer in het gedrang zou brengen

15. Ouder, wettelijk vertegenwoordiger of deelnemer is lid van het team dat het onderzoek uitvoert of heeft een afhankelijke relatie met een van de leden van het onderzoeksteam. Afhankelijke relaties omvatten naaste familie (kinderen, partner/echtgenoot, broers en zussen, ouders) evenals medewerkers van de onderzoeker of onderzoekspersoneel dat het onderzoek uitvoert.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	24-01-2017
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BAX 855
Generieke naam:	PEGylated rFVIII

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2019

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-002136-40-NL
CCMO	NL56646.091.16