

"OPTI-CLOT": Peri-Operatieve farmacokinetisch-gestuurde toediening van stollingsfactoren in hemofilie

Gepubliceerd: 24-05-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Aantonen dat PK-gestuurd doseren in de peri-operatieve setting bij hemofilie patiënten leidt tot een significante reductie van stollingsfactor consumptie ten opzichte van de standaardbehandeling.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47823

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTI-CLOT

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

afwijkende stolsel vorming, stollingsafwijking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetisch-gedoseerd, hemofilie, kostenverlaging, operatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale hoeveelheid van toegediende FVIII concentraat (IU) per kilogram

lichaamsgewicht gedurende de peri-operatieve periode per post-operatieve dag

(0-14 dagen na de chirurgische ingreep).

Secundaire uitkomstmaten

1. Peri-operatieve hemostase gequantificeerd door het standaard formulier
2. Plasma FVIII/FIX spiegels na toediening van FVIII infusie (IU/ml)
3. Duur van ziekenhuisopname (dagen)
4. Effect van VWFantigeen, propeptide waarden en bloedgroep op FVIII klaring
5. Economische evaluatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A is een zeldzame stollingsziekte, veroorzaakt door een deficiëntie van stollingsfactor VIII. De kosten van de behandeling van deze ziekte worden geschat op jaarlijks 128 miljoen euro, waarvan meer dan 90 miljoen euro wordt uitgegeven aan kosten voor stollingsfactorconcentraten.

De behandeling van ernstige of matig ernstige hemofilie bestaat uit het profylactisch intraveneus toedienen van het deficiente stollingsfactor verschillende keren per week om spontane bloedingen te voorkomen. Deze toediening van stollingsfactoren heeft als doel de plasmaconcentratie te verhogen boven de drempelwaarde van 1% van normale plasma spiegels. Gedurende een operatieve ingreep en de periode 7-14 dagen na operatie is een intensievere behandeling met stollingsfactoren noodzakelijk, aangezien plasma spiegels dienen te worden genormaliseerd. In de peri-operatieve periode, consumeert de patient ongeveer 15% van zijn normale jaarlijkse verbruik aan

stollingsfactoren. Er bestaat een grote interindividuele variatie tussen patienten in de farmacokinetiek (PK) van stollingsfactoren. Eerdere studies hebben aangetoond dat bij het doseren in de profylactische setting middels individueel-gestuurd doseren een significante reductie van stollingsfactoren wordt bewerkstelligd met reductie van kosten. Echter, er zijn nog niet eerdere gerandomiseerde studies verricht naar PK-gestuurd doseren in de peri-operatieve periode.

Doel van het onderzoek

Aantonen dat PK-gestuurd doseren in de peri-operatieve setting bij hemofilie patienten leidt tot een significante reductie van stollingsfactor consumptie ten opzichte van de standaardbehandeling.

Onderzoeksopzet

Voor de groep => 12 jaar:

Multi-center open label gerandomiseerd, gecontroleerde trial. Patienten worden gerandomiseerd tussen twee behandelingen. De OPTI-CLOT studie is een superiority trial met als doel een verschil aan te tonen in de peri-operatieve stollingsfactor consumptie.

Invoering amendement 1:

Ter optimalisering van de logistiek en communicatie van de individuele participerende centra (uitgezonderd Erasmus MC) zal een trainingscohort van $n=7$ worden geïmplementeerd. Het trainingscohort bestaat uit de eerste patiënt van elk van de 7 overige participerende centra. Deze patiënten zullen niet worden gerandomiseerd maar behandeld worden volgens de PK-gestuurde arm.

Voor de groep < 12jaar (toegevoegd in amendement 4)

Patienten worden niet gerandomiseerd, maar behandeld volgens het verbeterde, met kinderdata verrijkte populatie PK-model. Er is geen trainingscohort noodzakelijk.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pre-operatief zal er in alle patienten een PK profiel worden gereconstrueerd middels Bayesiaanse analyse. Groep > 12 jaar: Na inclusie zullen patienten één week voor de operatieve ingreep worden gerandomiseerd over de volgende twee armen: (A) Interventie: patienten zullen geïndividualiseerd worden gedoseerd aan de hand van het PK-profiel en middels sequentiele PK-profielen zal de dosering worden aangepast, waarbij de streefwaarden van de consensus van de Nederlandse Hemofilie Behandelaren voor operatieve FVIII streefwaarden zullen worden nagestreefd. (B) Standaardbehandeling: pre-operatief wordt het PK-profiel niet geevalueerd, zodat de behandelend artsen geblindeerd zijn voor de PK resultaten. Dosering vindt plaats aan de hand van het standaard doseringsschema. Initieel wordt een bolus toegediend van 50IU/kg FVIII, waarna vervolgens dosering plaatsvindt aan de hand van het lichaamsgewicht van de patient (klaring van

3-4IU/kg). Ook bij deze patienten wordt de richtlijn ten aanzien van de streefwaarden aangehouden. In deze richtlijn staan de streefwaarden vermeld voor elke post-operatieve dag. De randomisatie wordt gestratificeerd voor: a. type FVIII substitutie (continue of bolus infusie) b. type chirurgische ingreep (laag risico of gemiddeld risico). Zoals bij de standaard behandeling gebruikelijk is worden er bij alle patienten dagelijks FVIII plasma spiegels bepaald. Deze spiegels worden in elk centrum in het laboratorium in het betreffende ziekenhuis bepaald. In de interventiearm zullen dosisaanpassingen worden gedaan gebaseerd op sequentiele PK profielen welke via de klinisch farmacoloog naar de hoofdonderzoeker en behandelend arts worden gecommuniceerd. De dosisaanpassing in de standaardarm wordt bepaald door de hematoloog. Keuze van FVIII concentraat wordt bepaald door de hematoloog, is patient-specifiek in elk behandelcentrum, waarbij patienten niet hoeven te switchen van FVIII/FIX concentraat maar kunnen doorgaan met type concentraat wat gebruikt wordt bij profylactische substitutietherapie, waarbij het theoretisch verhoogde risico op antistofvorming mede door keuze voor een ander concentraat wordt voorkomen. Groep < 12 jaar (toegevoegd in amendement 4): Deze patienten worden niet gerandomiseerd maar behandeld volgens het verbeterde, met kinderdata verrijkte populatie PK-model.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie is een open-label, gerandomiseerde studie met als doel het optimaliseren van FVIII substitutie therapie gedurende de peri-operatieve periode bij electieve chirurgische ingrepen bij hemofilie patienten. Dit is een therapeutische studie met een gelimiteerd risico voor de individuele patient, aangezien er dagelijks controle plaatsvindt naar de opbrengst van FVIII substitutie en dosisaanpassingen worden nagestreefd ten aanzien van bekende streefwaarden met mede een gelimiteerd risico op bloedingen. Ten aanzien van de veiligheid van de patient is er geen verhoogd risico aanwezig.

Ten behoeve van het bepalen van het PK-profiel wordt er een bolus FVIII toegediend van 50 IU/kg waarbij spiegels worden bepaald op T=4, 24 en 48 uur. Tevens kan een intraveneuze catheter worden geplaatst bij 3 van de 4 prikken en tevens gecombineerd worden met profylactische behandeling, waarbij een extra venapunctie wordt voorkomen.

De profylactische behandeling van een patient bestaat reeds uit twee tot drie keer per week intraveneuze toediening van stollingsfactoren. Uit eerdere studies is bekend, dat de interindividuele variabiliteit in klaring bij kinderen groter is, waarbij kinderen mogelijk meer voordelen hebben boven volwassenen ten aanzien van geïndividualiseerd gestuurd middels het maken van een PK-profiel. PK-data over klaring in de peri-operatieve setting is schaars, met name in kinderen.

Note: de groep < 12 jaar (observationeel cohort) wordt niet gerandomiseerd maar behandeld volgens het verbeterde, met kinderdata verrijkte populatie PK-model.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

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)

- Ernstige en matig ernstige hemofilie A (FVIII *5%)
- Electieve, laag risico of gemiddeld risico operatieve interventie, gedefinieerd door surgical risk score
- * 12 jaar op datum van inclusie voor de gerandomiseerde gecontroleerde studie

- < 12 jaar op de datum van inclusie voor de PK-geleide dosering in het observationele kindercohort
- Geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten met andere congenitale of verworven hematologische aandoeningen.
- Terugtrekken (ouderlijk) informed consent
- Detecteerbare FVIII inhiberende antistoffen (>0,2 BU) ten tijde van inclusie studie.
- Algemene medische aandoeningen die kunnen interfereren met deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-05-2014
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aafact
Generieke naam:	Factor VIII

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Advate
Generieke naam:	Octocog alfa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Helixate NexGen
Generieke naam:	Octocog alfa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kogenate
Generieke naam:	Octocog alfa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Refacto
Generieke naam:	Octocog alfa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2013-000909-24-NL
CCMO	NL34911.078.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-04-2020

Totaal aantal deelnemers: 66