

Een fase 3, prospectief, multicenter, ongecontroleerd, open-label klinisch onderzoek voor het bepalen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van rVWF met of zonder ADVATE bij de behandeling en controle van bloedingsepisoden, de werkzaamheid en veiligheid van rVWF bij electieve operaties en spoedoperaties en de farmacokinetiek (PK) van rVWF bij kinderen met een ernstige vorm van de ziekte van von Willebrand

Gepubliceerd: 11-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de hemostatische werkzaamheid en veiligheid van rVWF, met of zonder ADVATE, bij de behandeling en controle van niet-chirurgische bloedingen bij pediatrische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50545

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

bloedingstoornis, Hemofilie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Baxalta Inovation GmbH

Overige ondersteuning: Baxalta

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedingsepisoden, Kind, Ziekte van von Willebrand

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire resultaatmeting is de hemostatische werkzaamheid, gedefinieerd als het

aantal pediatrische patiënten bij wie de behandeling succesvol is voor met rVWF behandelde niet-chirurgische bloedingsepisoden (met een 4-puntsschaal).

Succesvolle

behandeling van een bloedingsepisode wordt gedefinieerd als een gemiddelde werkzaamheidsscore van $< 2,5$.

Tijdstip van beoordeling:

Het tijdstip van beoordeling is binnen 24 uur na het begin van elke

bloedingsepisode en infuus met onderzoeksmiddel. De beoordeling wordt

vastgelegd na opdroging van

elke bloedingsepisode.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

1. Aantal behandelde bloedingsepisoden met een werkzaamheidsscore van 'uitstekend' of 'goed'.
2. Aantal infusen, rVWF-eenheden en ADVATE-eenheden (indien nodig) per bloedingsepisode.
3. Voor electieve operaties: een algemeen onderzoek naar de hemostatische werkzaamheid 24 uur na het laatste peri-operatieve infuus met rVWF, beoordeeld door de onderzoeker (hematoloog) met een 4-puntsschaal.

Veiligheid

1. Incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's, adverse events) per systeemorgaanklasse (SOC, system organ class) en voorkeursterm.
2. Incidentie van trombotische gebeurtenissen.
3. Incidentie van ernstige overgevoeligheidsreacties.
4. Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen tegen VWF en FVIII.
5. Ontwikkeling van totale bindende antilichamen tegen VWF.
6. Ontwikkeling van antilichamen tegen CHO-eiwitten, muizen-IgG en rFurin.

Farmacokinetiek

1. Gebied onder de plasmaconcentratie/tijdcurve van 0 tot 96 uur na infuus (AUC_{0-96h}), gebied onder de plasmaconcentratie/tijdcurve van tijd 0 tot oneindig (AUC_{0-*}), gemiddelde verblijftijd (MRT, mean residence time), klaring (CL, clearance), toenemend herstel (IR, incremental recovery),

in-vivo-herstel (IVR, in-vivo recovery), halfwaardetijd eliminatiefase ($T_{1/2}$)

en volume van distributie bij steady-state (V_{ss}) voor VWF:RCo.

2. Gebied onder de plasmaconcentratie/tijdcurve van 0 tot 96 uur na infuus

(AUC_{0-96h}) voor VWF:Ag en VWF:CB. Er worden puntschattingen per leeftijdscohort gepresenteerd.

3. Gebied onder de plasmaconcentratie/tijdcurve van 0 tot 96 uur na infuus

(AUC_{0-96h}) voor FVIII-activiteit. Er worden puntschattingen per leeftijdscohort gepresenteerd

Tijdstip van beoordeling:

Beoordelingen van de hemostatische werkzaamheid voor operaties worden

direct na de operatie uitgevoerd door de opererend chirurg en vervolgens 24 uur na

het laatste peri-operatieve rVWF-infuus, op dag 7 en op dag 14 door de onderzoeker.

(Zie sectie 11 van het protocol ter referentie.)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Von Willebrand-factor (VWF) is een groot multimerisch glycoproteïne (met multimeren met een moleculair gewicht van 500 tot > 20.000 kDa) dat normaal gesproken wordt gevonden in plasma, alfa-granules van bloedplaatjes en intracellulaire organellen die Weibel-Palade-lichamen worden genoemd. VWF is de dragermolecuul voor factor VIII (FVIII), een essentiële cofactor van secundaire hemostase die zorgt voor fibrinestolling en die adhesie van bloedplaatjes aan het subendotheel mogelijk maakt bij vasculair letsel.

Menselijke VWF die wordt geproduceerd met recombinante technologie biedt een nieuw perspectief voor de behandeling van de ziekte van von Willebrand (VWD). Beperkingen in verband met VWF-concentraten op basis van plasma (pdVWF) kunnen worden overwonnen door gebruik van recombinante VWF (rVWF). Baxalta heeft een rVWF ontwikkeld die is gesynthetiseerd uit een genetisch gemanipuleerde cellijn uit een eierstok van een Chinese hamster (CHO) waarin het VWF-gen aanwezig is.

Recombinante VWF is uitgebreid in vitro en in vivo niet-klinisch getest voor veilige beoordeling bij mensen. Het klinische-ontwikkelingsprogramma omvat 4 voltooide onderzoeken (3 naar VWD en 1 naar hemofilie) en 1 lopend onderzoek.

In december 2015 is in de Verenigde Staten een licentie voor recombinante VWF onder de merknaam VONVENDI gegeven voor behandeling en controle van bloedingsepisoden op afroep bij volwassenen met de diagnose VWD, hoewel het middel nog niet verkrijgbaar is op de markt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de hemostatische werkzaamheid en veiligheid van rVWF, met of zonder ADVATE, bij de behandeling en controle van niet-chirurgische bloedingen bij pediatrische patiënten (< 18 jaar oud) die zijn gediagnosticeerd met ernstige erfelijke VWD.

Secundaire doelstellingen:

Werkzaamheid

De secundaire werkzaamheidsdoelstelling is een algemene beoordeling van de hemostatische werkzaamheid na het laatste peri-operatieve rVWF-infuus bij pediatrische patiënten die electieve of spoedoperaties ondergaan.

Veiligheid

Het algemene bijwerkingenprofiel van rVWF wordt beoordeeld op frequentie, hevigheid en ernst.

Daarnaast vindt er een gefocuste beoordeling plaats van trombotische gebeurtenissen en ernstige overgevoeligheidsgebeurtenissen.

Farmacokinetiek

Het PK-profiel van rVWF wordt beoordeeld.

Verkennde doelstellingen

1. Variabelen voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)
2. Gebruik van gezondheidsmiddelen

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, prospectief, open-label, ongecontroleerd, multicenter

onderzoek voor het bepalen van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en PK van rVWF, met of zonder ADVATE, bij de behandeling en controle van niet-chirurgische bloedingsepisoden en bloedingen in verband met electieve en spoedoperaties bij pediatrie patiënten met ernstige VWD.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Infuus met het onderzoeksmiddel tijdens bezoeken, bloedafname voor en na infusen, In de groepen voor electieve of spoedoperaties: operatie, de oplaaddosis van het rVWF-infuus

Inschatting van belasting en risico

Het voordeel voor de afzonderlijke deelnemer zal naar verwachting opwegen tegen de mogelijke risico's van rVWF tijdens dit fase 3 klinische onderzoek. De deelnemer kan baat hebben bij een product dat overmatige FVIII-toediening minimaliseert. Variaties in de multimerische samenstelling van VWF kunnen leiden tot variabiliteit met betrekking tot het behandelen of voorkomen van bloedingen bij patiënten met VWD, met name slijmvliesbloedingen met onvoorspelbare werkzaamheidsresultaten.

Door het gebruik van een recombinant product wordt het risico op verontreiniging met via het bloed verspreide virussen of variante ziekte van Creutzfeldt-Jakob in verband met het gebruik van producten van menselijke of dierlijke afkomst praktisch geëlimineerd. Zoals bij elk eiwitproduct via infuus kunnen er allergische overgevoeligheidsreacties optreden en kunnen antilichamen tegen VWF worden geneutraliseerd.

Contactpersonen

Publiek

Baxalta Innovation GmbH

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Wetenschappelijk

Baxalta Innovation GmbH

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

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

onderzoek:

1. Diagnose van ernstige VWD (gedefinieerd als $VWF:RCo < 20\%$):
 - a. Type 1 ($VWF:RCo < 20$ IE/dl) of
 - b. type 2A ($VWF:RCo < 20$ IE/dl), type 2B (zoals gediagnosticeerd per genotype), type 2N ($FVIII:C < 10\%$ en historisch gedocumenteerde genetica), type 2M; of
 - c. type 3 ($VWF:Ag * 3$ IE/dl).
 2. Leeftijd van 0 tot < 18 jaar op het moment van keuring
 3. De deelnemer heeft toestemming gegeven (indien van toepassing) en de wettelijk geautoriseerde vertegenwoordiger(s) heeft/hebben geïnformeerde toestemming gegeven
 4. Indien vruchtbare vrouw: deelnemer overlegt een negatieve serumzwangerschapstest
 5. Indien van toepassing gaat de deelnemer akkoord met het gebruik van adequate anticonceptie maatregelen tijdens de volledige duur van het onderzoek
 6. Deelnemer en/of de wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger is bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het protocol, wat ook moet worden bevestigd op basis van een voorafgaande screeningevaluatie tussen de onderzoeker en de sponsor, om ervoor te zorgen dat er geen eminent risico aanwezig is dat de naleving van de studie-eisen door de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden.
- Aanvullende voorwaarden voor deelname voor eerder behandelde deelnemers en deelnemers die een operatie ondergaan:
1. Intolerant of onvoldoende responsief voor deamino-delta-D-arginine-vasopressine

2. De deelnemer heeft minimaal 1 gedocumenteerde bloeding gehad waarvoor VWF-stollingsfactor vervangende therapie nodig was (bv behandeling met een VWF middel) in de 12 maanden voorafgaand aan insluiting en historisch 3 of meer blootstellingsdagen (ED's) voor VWF op basis van plasma.

Aanvullende voorwaarden voor deelname voor niet eerder behandelde deelnemers zijn:

1. De deelnemer heeft niet eerder VWF-stollingsfactor vervangende therapie ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

1. Diagnose of pseudo-VWD of een andere erfelijke of ontwikkelde stollingsstoornis (zoals kwalitatieve en kwantitatieve bloedplaatjesstoornissen of verhoogde protrombinetijd/internationaal genormaliseerde ratio $> 1,4$)
2. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een VWF-remmer bij keuring
3. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een FVIII-remmer met een titer van $\geq 0,4$ Bethesda-eenheden (BE) (per Nijmegen-assay) of $\geq 0,6$ BE (per Bethesda-assay)
4. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van een VWF:RCo-halfwaardetijd van < 6 uur
5. Bekende overgevoeligheid voor een of meer van de bestanddelen van het onderzoeksmiddel, zoals muis- of hamster-eiwitten
6. Medische voorgeschiedenis van immunologische aandoeningen, exclusief seizoensgebonden allergische rhinitis/conjunctivitis/ astma, voedselallergieën of dierallergieën
7. Medische voorgeschiedenis van een trombo-embolisch voorval.
8. Positief voor humaan immunodeficiëntievirus, met een absolute CD4 telling van $\geq 200/\text{mm}^3$
9. Naar het oordeel van de onderzoeker heeft de deelnemer een andere klinisch significante concomitante aandoening (zoals ongecontroleerde hypertensie, kanker) die aanvullende risico's kan opleveren voor de deelnemer
10. Diagnose van significante leverschade, zoals aangetoond door, maar niet beperkt tot, een of meer van de volgende zaken:
serumalanine-aminotransferase 5 keer zo hoog als de bovengrens van normaal;
hypoalbuminemie; poortader hypertensie (zoals aanwezigheid van anderszins onverklaarde splenomegalie, voorgeschiedenis van oesofageale varices)
of levercirrose van child-pughklasse B of C
11. Diagnose van nierziekte, met een serumcreatininewaarde van $\geq 2,5$ mg/dl.
12. Behandeling met een immunomodulerend geneesmiddel anders dan antiretrovirale chemotherapie (zoals α -interferon of corticosteroïden in een dosis equivalent aan meer dan hydrocortison 10 mg/dag (exclusief topische behandeling [zoals zalven, neussprays]), binnen 30 dagen voorafgaand aan het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming (of goedkeuring, indien van toepassing)
13. Bij vrouwen: deelnemer is zwanger of geeft borstvoeding ten tijde van de

geïnformeerde toestemming (of goedkeuring, indien van toepassing)

14. Deelnemer heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksmiddel (IP - investigational product) anders dan rVWF met of zonder ADVATE of een experimenteel apparaat binnen 30 dagen voorafgaand aan insluiting of is ingepland voor deelname aan een ander klinisch onderzoek met een IP of experimenteel apparaat tijdens de duur van dit onderzoek.

15. De wettelijk vertegenwoordiger van de deelnemer is een familielid of een werknemer van de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-07-2018
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Recombinant von Willebrand Factor 650IU
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2021
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	EUCTR2016-001477-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02932618

Register

CCMO

ID

NL62983.078.17