

EEN MULTICENTER, OPEN LABEL, EENARMIG FASE IIIb ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN FARMACODYNAMIEK VAN SUBCUTAAN EMICIZUMAB BIJ PROEFPERSONEN MET HEMOFILIE A ZONDER REMMERS, VANAF HUN GEBOORTE TOT ZE 12 MAANDEN OUD ZIJN

Gepubliceerd: 15-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Onderzoek MO41787 zal de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek evalueren van emicizumab toegediend in een dosis van 3 mg / kg Q2W gedurende een periode van 52 weken bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en minimaal...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51172

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HAVEN7 MO41787

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

Hemofilie A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Babies, Emicizumab, Hemofilie A, Open Label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van deze studie is om de werkzaamheid te evalueren van emicizumab op basis van de volgende eindpunten:

- Aantal behandelde bloedingen in de tijd (dwz behandelde bloedings verhouding)
- Aantal alle bloedingen in de tijd (dwz alle bloedingen verhouding)
- Aantal behandelde spontane bloedingen in de tijd (dwz behandelde spontane bloeding verhouding)
- Aantal behandelde gewrichtsbloedingen in de loop van de tijd (dwz behandeld gewrichtsbloedingen verhouding)
- Gewrichtsgezondheid, zoals beoordeeld aan de hand van de Hemophilia Joint Health Score (HJHS) en Magnetic Resonance Imaging (MRI) score van specifieke gewrichten op gespecificeerde tijdstippen alleen tijdens de 7-jarige

LTFU-periode

Secundaire uitkomstmaten

De veiligheidsdoelstelling voor deze studie is om de veiligheid van emicizumab te evalueren op basis van de volgende eindpunten:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen, waarbij de ernst bepaald wordt volgens de

WHO Toxicity Grading Scale (zie bijlage 5)

- Incidentie van trombo-embolische voorvallen
- Incidentie van trombotische microangiopathie (TMA)
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de bevindingen van lichamelijk onderzoek
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de vitale functies
- Incidentie van laboratoriumafwijkingen
- Incidentie en ernst van reacties op de injectieplaats
- Incidentie van bijwerkingen die leiden tot stopzetting van het geneesmiddel
- Incidentie van ernstige overgevoeligheid, anafylaxie en anafylactoïde voorvallen

Zie protocol sectie 2 voor farmacokinetische, biomarker- en immunogeniciteitsdoelstellingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zuigelingen met hemofilie A vormen een kwetsbare populatie met een hoge on vervulde medische behoefte.

Bij kinderen is de huidige zorgstandaard primair profylactische regelmatige FVIII-infusies (vanaf de eerste gewrichtsbloedingen of eerder), gericht op gewrichtsbehoud en optimaal geen bloedingen en het voorkomen van langdurige gevolgen zoals gewrichtsschade. Vanwege problemen met veneuze toegang bij pasgeborenen en zuigelingen, vereist vervangingstherapie vaak de plaatsing van centraal veneuze toegangsapparatuur (CVAD's). Langdurig gebruik van CVAD vereist echter een aanzienlijke inzet van zorgverleners en ouders, en er kunnen ernstige complicaties optreden, waaronder trombose, bloeding, mechanische disfunctie en meestal infectie.

De toediening van profylactisch factorconcentraat bij de geboorte wordt aanbevolen omdat het zeer effectief is om bloedingen te voorkomen, maar de risico's van de ontwikkeling van FVIII-remmers door vroege factorblootstelling van pasgeborenen en zuigelingen blijven bestaan. De ontwikkeling van FVIII-remmers vormt een uitdagende en kostbare complicatie van de behandeling. Zie deel 1 van protocol.

Doel van het onderzoek

Onderzoek MO41787 zal de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek evalueren van emicizumab toegediend in een dosis van 3 mg / kg Q2W gedurende een periode van 52 weken bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en minimaal behandelde patiënten (MTP's) bij opname in het onderzoek vanaf de geboorte tot ≤ 12 maanden oud met ernstige hemofilie A (intrinsiek FVIII-niveau $<1\%$) zonder FVIII-remmers. Na 1 jaar behandeling zullen patiënten emicizumab (1,5 mg / kg QW, 3 mg / kg Q2W of 6 mg / kg Q4W) blijven krijgen gedurende een 7-jarige LTFU-periode, waarin de veiligheid op lange termijn van emicizumab en de natuurlijke geschiedenis van deze patiënten beschrijven, inclusief het behoud van de gezondheid van de gewrichten in de loop van de tijd. Studie MO41787 is een beschrijvende studie zonder formele hypotheses tests. Specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten voor het onderzoek worden in sectie 2 van het protocol beschreven.

Onderzoeksopzet

Studie MO41787 is een fase IIIb, multicenter, open-label, eenarmige studie van emicizumab bij PUP's en MTP's bij opname in het onderzoek vanaf de geboorte tot de leeftijd van 12 maanden met ernstige hemofilie A (intrinsiek FVIII-niveau 1%) zonder FVIII-remmers. De studie is bedoeld om de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van emicizumab toegediend in een dosis van 3 mg / kg Q2W gedurende 52 weken te evalueren. Na 1 jaar behandeling zullen de patiënten emicizumab (1,5 mg / kg QW, 3 mg / kg Q2W of 6 mg / kg Q4W) gedurende een 7-jarige LTFU-periode in dit studiekader blijven ontvangen. Studie MO41787 is een beschrijvende studie zonder formele hypotheses tests. Zie deel 3 van het protocol

Onderzoeksproduct en/of interventie

Emicizumab zal worden toegediend met 3 mg / kg Q2W voor een periode van 52 weken. Na 1 jaar behandeling zullen patiënten emicizumab (1,5 mg / kg QW, 3 mg / kg Q2W of 6 mg / kg Q4W) blijven ontvangen gedurende een 7-jarige LTFU-periode.

Inschatting van belasting en risico

De algemene last voor de patiënten bestaat onder meer uit bloedafname (elk bezoek), bezoek aan de locatie elke week de eerste 5 weken, om de 4 weken het eerste jaar en elk jaar de volgende 7 jaar. Ook de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (elke 2 weken gedurende het eerste jaar, daarna elke week, twee weken of vier weken). dat kan leiden tot verschillende bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Leeftijd vanaf de geboorte $\leq$ 12 maanden op het moment van geïnformeerde toestemming
- * Lichaamsgewicht $\geq$ 3 kg op het moment van geïnformeerde toestemming
- * Verplichte inname van vitamine K-profylaxe volgens de lokale standaardpraktijk
- * Diagnose van ernstige aangeboren hemofilie A (intrinsiek FVIII-niveau $< 1\%$)
- * Een negatieve test voor FVIII-remmer ($< 0,6$ Bethesda-eenheden [BU] / ml) lokaal beoordeeld tijdens de screeningsperiode van 2 weken voor alle patiënten
- * Voor PUP's of MTP's, tot 5 dagen blootstelling aan hemofiliegerelateerde behandelingen, zoals plasma-afgeleide FVIII, recombinante FVIII, vers ingevroren plasma, cryoprecipitaat of volbloedproducten
- * Documentatie van de details van de hemofiliegerelateerde behandelingen die zijn ontvangen sinds de geboorte
- * Documentatie van de details van de bloedingsepisodes sinds de geboorte
- * Voor patiënten vanaf de geboorte tot < 3 maanden oud op het moment van deelname aan het onderzoek: geen bewijs van actieve ICH, zoals bevestigd door een negatieve craniale echografie bij screening, ongeacht de toedieningsmodus
- * Adequate hematologische, lever- en nierfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ernstige erfelijke of verworven bloedingsstoornis anders dan hemofilie A
- * Gebruik van systemische immunomodulatoren (bijv. interferon) bij inschrijving of gepland gebruik tijdens het onderzoek
- * Ontvangst van een van de volgende:
 - Een onderzoeksgeneesmiddel om het risico op hemofiele bloedingen te behandelen of te verminderen binnen 5 eliminatiehalfwaardetijden van de laatste toediening van het geneesmiddel
 - Een niet-hemofiliegerelateerd onderzoeksgeneesmiddel in de afgelopen 30 dagen of 5 eliminatiehalfwaardetijden, welke van de twee korter is
 - Gelijktijdig een onderzoeksgeneesmiddel
- * Huidige actieve ernstige bloeding, zoals ICH
- * Geplande operatie tijdens het onderzoek
- * Voorgeschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid geassocieerd met monoklonale antilichaamtherapieën of componenten van de emicizumab-injectie

- * Eerdere of huidige behandeling voor trombo-embolische ziekte of tekenen van trombo-embolische ziekte
- * Elke erfelijke of verworven maternale aandoening die de patiënt vatbaar kan maken voor trombotische voorvallen
- * Andere ziekten (bijv. bepaalde auto-immuunziekten) die het risico op bloeding of trombose kunnen verhogen
- * Bekende infectie met HIV, hepatitis B-virus, of hepatitis C-virus
- * Ernstige infectie waarvoor antibiotica of antivirale behandelingen nodig zijn binnen 14 dagen voorafgaand aan screening
- * Gelijktijdige ziekte, behandeling, afwijkingen in klinische laboratoriumtests, metingen van vitale functies of bevindingen van lichamelijk onderzoek die de uitvoering van het onderzoek zouden kunnen verstoren of die, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, de veilige deelname van de patiënt aan en voltooiing van het onderzoek of interpretatie van de onderzoeksresultaten uitsluiten
- * Onwil van de ouder of verzorger om de ontvangst van bloed of bloedproducten of enige standaardzorg toe te staan voor de behandeling van een levensbedreigende aandoening
- * Elke andere medische, sociale of andere aandoening die voldoende naleving van het onderzoeksprotocol kan verhinderen naar het oordeel van de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Hemlibra
Generieke naam:	emicizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-001733-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04431726
CCMO	NL75360.056.20