

Een multinationalaal, open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van NNC0365-3769 (Mim8) te onderzoeken bij volwassenen en jongvolwassenen met hemofilie A met of zonder remmers.

Gepubliceerd: 15-02-2021 Laatste bijgewerkt: 28-09-2024

Primaire doelen:- Om het hemostatische effect van Mim8 als profylaxe behandeling voor volwassenen en adolescentie patiënten met hemofilie A met of zonder remmers te bevestigen. Secundaire doelen:- Om de veiligheid van Mim8 als profylaxe te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51871

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Frontier 2

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloederziekte, Hemofilie A

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hemofilie A met of zonder remmers, Mim8, NNC0365-3769

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal behandelde bloedingen vanaf randomisatie (week 0) tot het einde van de hoofdbehandeling (week 26) bij proefpersonen zonder profylactische behandeling (arm 1 en 2).

Aantal behandelde bloedingen vanaf het begin van de run-in periode (26-52 weken voorafgaand aan week 0) tot week 0 en vanaf randomisatie (week 0) tot het einde van de hoofdbehandeling (week 26) bij proefpersonen met profylactische behandeling (arm 3 en 4).

Secundaire uitkomstmaten

Aantal reacties op de injectieplaats:

- Vanaf randomisatie (week 0) tot het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij alle proefpersonen die Mim8 kregen (arm 2, 3 en 4)

Het voorkomen van anti-Mim8 antilichamen:

-Vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van de extensieperiode (week 52) bij alle proefpersonen die Mim8 kregen (arm 2, 3 en 4)

Aantal behandelde spontane bloedingen:

- Vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen zonder profylactische behandeling (arm 1 en 2)
- Vanaf het begin van de run-in periode (26-52 weken voor week 0) tot week 0 en vanaf randomisatie (week 0) tot het einde van de hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen met profylactische behandeling (arm 3 en 4)

Aantal behandelde gewrichtsbloedingen:

- Vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen zonder profylactische behandeling (arm 1 en 2)
- Vanaf het begin van de run-in periode (26-52 weken voor aan week 0) tot week 0 en vanaf de randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen met profylactische behandeling (arm 3 en 4)

Aantal behandelde bloedingen door trauma:

- Vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen zonder profylactische behandeling (arm 1 en 2)
- Vanaf het begin van de run-in periode (26-52 weken voor week 0) tot week 0 en vanaf randomisatie (week 0) tot het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen met een profylactische behandeling (arm 3 en 4)

Aantal *target* gewrichtsbloedingen:

- Vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen zonder profylactische behandeling (arm 1 en 2)

- Vanaf het begin van de run-in periode (26-52 weken voor week 0) tot week 0 en vanaf randomisatie (week 0) tot het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen met profylactische behandeling (arm 3 en 4)

Gebruik van factorproduct per bloedingsbehandeling (aantal injecties):

- Vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen zonder profylactische behandeling (arm 1 en 2)
- Vanaf het begin van de run-in periode (26-52 weken voor week 0) tot week 0 en vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij proefpersonen met een profylactische behandeling (arm 3 en 4)

Verandering in fysiek functiedomein van PEDS-QL van randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij alle proefpersonen (arm 1, 2, 3 en 4)

Verandering in de belasting van de behandeling voor de patiënt met gemeten met Hemo-TEM vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij alle proefpersonen (arm 1, 2, 3 en 4)

Verandering in de gewrichtspijnscore van de patiënt gemeten met de beoordelingsschaal voor gewrichtspijn vanaf randomisatie (week 0) tot en met het einde van het hoofdgedeelte (week 26) bij alle proefpersonen (arm 1, 2, 3 en 4)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mim8 is onderzocht in een niet-klinisch programma bestaande uit PK, toxicologie, werkzaamheid en veiligheidsfarmacologie. Gezamenlijk ondersteunen de niet-klinische veiligheidsstudies de voortgang van de klinische ontwikkeling van Mim8.

De eerste humane dosis studie met Mim8, NN7769-4513, begon in januari 2020 en bestaat uit enkelvoudige oplopende dosissen (SAD) en meervoudige oplopende dosissen (MAD). SAD wordt uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en MAD bij patiënten met ernstige hemofilie A met of zonder FVIII-remmers. De 4513 studie is een gecombineerde fase 1/2 studie, die als doel heeft de veiligheid en het klinisch *proof of concept* te evalueren en de dosiskeuze voor de NN7769-4514, de fase 3 studie bij volwassenen en adolescenten, te ondersteunen.

Het doel van deze belangrijke fase 3 studie is om de werkzaamheid en veiligheid van Mim8 profylaxis te bevestigen bij een grotere populatie van patiënten met hemofilie A met of zonder remmers, en om het product op te markt te krijgen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Om het hemostatische effect van Mim8 als profylaxe behandeling voor volwassenen en adolescenten met hemofilie A met of zonder remmers te bevestigen.

Secundaire doelen:

- Om de veiligheid van Mim8 als profylaxe te onderzoeken bij volwassenen en adolescenten met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers.
- Om het gebruik van factorproduct per bloedingsbehandeling (aantal injecties) na Mim8 profylaxe te evalueren bij volwassenen en adolescenten met hemofilie A met of zonder remmers.
- Om de ontwikkeling van anti-Mim8 antilichamen na Mim8 profylaxe bij volwassenen en adolescenten met hemofilie A met of zonder remmers te evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, multinationala, multicenter, open-label fase 3 studie bij patiënten met hemofilie A met vier randomisatie armen. Het onderzoek heeft een run-in periode van maximaal 52 weken.

Patiënten die een stollingsfactor als profylaxe krijgen, moeten tijdens de run-in periode ten minste 26 weken doorgaan met dezelfde medicatie en

doseringsfrequentie, voordat ze kunnen worden gerandomiseerd in het hoofdgedeelte van het onderzoek. Patiënten die geen profylaxis krijgen, hoeven niet eerst in de run-in periode te gaan.

Het hoofdgedeelte van het onderzoek is voor een patiënt afgerond na deelname van 26 weken (screening en de run-in periode niet meegerekend). Na het hoofdgedeelte van het onderzoek zullen alle patiënten doorgaan naar het extensiegedeelte van het onderzoek en gedurende 26 weken behandeld worden met Mim8. Proefpersonen in arm 1 krijgen wekelijks een Mim8 dosering in het extensiegedeelte en proefpersonen in arm 2, 3 en 4 zullen hetzelfde doseringsschema volgen als in het hoofdgedeelte. Zodra een patiënt het extensiegedeelte van dit onderzoek heeft voltooid, wordt de overgang naar het open label extensie-onderzoek NN7769-4532 aangeboden. In dit onderzoek krijgt de patiënt Mim8 als profylaxe. Als een proefpersoon niet wilt worden overgeplaatst naar het NN7769-4532 onderzoek, moet er een follow-up visite plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Subcutane Mim8 injectie in een huidplooi.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de bevindingen uit niet-klinische onderzoeken over geïdentificeerde potentiële risico's en het mogelijke klinische voordeel bij proefpersonen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers, is beoordeeld dat de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's van Mim8 in dit fase 3 onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 8

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Toestemming verkregen vóór studie-gerelateerde activiteiten.
Studie-gerelateerde activiteiten zijn alle procedures die worden uitgevoerd als onderdeel van de studie, inclusief activiteiten om de geschiktheid voor de studie vast te stellen
- Mannen of vrouwen gediagnosticeerd met aangeboren hemofilie A van elke ernst gebaseerd op medische gegevens.
- Patiënt heeft in de 26 weken voorafgaand aan de screening een behandeling met factor VIII of een bypassing-agent nodig gehad of heeft een behandeling voorgeschreven gekregen.
- Leeftijd van 12 jaar of ouder op het moment van het tekenen van de proefpersoneninformatie. Duitsland, Japan en Taiwan: lokale vereisten zijn van toepassing.
- Lichaamsgewicht van 30 kg of meer
- Van toepassing op patiënten met emicizumab als profylaxe: patiënt is bereid om te stoppen met emicizumab op het moment van screening
- Van toepassing op patiënten die niet behandeld worden met een profylaxe vóór inclusie: 5 of meer bloedingen in de 26 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
- Van toepassing op patiënten die profylactisch behandeld worden en een FVIII-activiteit van meer dan 1% hebben: 1 of meer bloedingen in de 26 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
- Bereid zijn en het vermogen om geplande bezoeken en studieprocedures na te

leven, inclusief het invullen van het dagboek en vragenlijsten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere deelname aan deze studie. Er is sprake van deelname als de proefpersoneninformatie is ondertekend
- Deelname aan een klinische studie met een goedgekeurd of niet-goedgekeurd onderzoeksmiddel binnen 30 dagen (of 5 keer de halfwaardetijd van het onderzoeksmiddel als dat langer is) vóór screening.
- Vrouw die zwanger is, borstvoeding geeft of zwanger wilt worden of een vruchtbare leeftijd heeft en geen zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt (zeer effectieve anticonceptiemethodes, zoals gedefinieerd in het protocol of zoals vereist door lokale regelgeving of volgens lokaal gebruik). Borstvoeding is alleen toegestaan tijdens de run-in periode.
- Elke aandoening, uitgezonderd aandoeningen die geassocieerd zijn met hemofilie A, die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon of de naleving van het protocol in gevaar brengt
- Bekend met of verwachte overgevoeligheid voor onderzoeksmiddel(en), bestandsdelen van het product of gerelateerde producten
- Het krijgen van gentherapie op elk moment
- Lopende of geplande immuuntolerantie-inductie (ITI) therapie
- Grote operatie gepland op het moment van screening
- Bekende aangeboren of verkregen stollingsstoornissen anders dan hemofilie A
- Leverfunctiestoornis gedefinieerd als aspartaat-aminotransferase (AST) en/ of alanine-aminotransferase (ALT) 3 keer boven de bovengrens gecombineerd met een totaal bilirubine boven 1.5 keer de bovengrens gemeten bij screening
- Nierfunctiestoornis gedefinieerd als de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) lager of gelijk aan 30 ml/min/1.73 m² voor serumcreatinine gemeten bij de screening
- Eerdere of huidige trombo-embolische aandoening of voorvallen (inclusief arteriële en veneuze trombose inclusief myocardinfarct, trombotische microangiografie (TMA), longembolie, cerebraal infarct/trombose, diepe veneuze trombose, andere klinisch significante trombo-embolische voorvallen en perifere arteriële occlusie) (met uitzondering van eerdere katheter- geassocieerde trombose, waarvoor momenteel geen antitrombotische behandeling gaande is) of risico op trombo-embolische aandoeningen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- Geestelijk onvermogen, onwil om mee te werken, of een taalbarrière die adequaat begrip en samenwerking verhindert
- Andere aandoeningen (bijv. auto-immuunziekte) of lab afwijkingen die het risico op bloeding of trombose kunnen verhogen, zoals beoordeeld door 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:	09-03-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet bekend
Generieke naam:	NNC0365-3769 (Mim8)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2020-001048-24-NL
CCMO	NL75751.018.20