

De veiligheid, werkzaamheid en blootstelling van subcutaan toegediende NNC0365-3769 (Mim8) profylaxe bij kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII remmers

Gepubliceerd: 20-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelen: Om de veiligheid van Mim8 als profylaxe te onderzoeken bij kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers. Secundaire doelen • Om de effectiviteit van Mim8 als profylaxis te onderzoeken in kinderen met hemofilie A met of zonder...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51874

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Frontier 3

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 behandelingsgerelateerde-bijwerkingen vanaf de start van de behandeling tot en met het follow-up bezoek (week 0 t/m week 72).

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal behandelde bloedingen vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Aantal behandelde spontane bloedingen vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Aantal behandelde traumatische bloedingen vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Aantal behandelde gewrichtsbloedingen vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Aantal behandelde *target* gewrichtsbloedingen vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Aantal reacties op de injectieplaats vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Consumptie van factorproduct per bloedingsbehandeling vanaf het begin van de run-in tot einde van de behandeling (week -26 tot week 52)

- Voorkomen van anti-Mim8 antilichamen vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Mim8 plasmaconcentratie vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Verandering in het fysiek functiedomein van de PEDS-QL Generic Core Scale vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)
- Behandelingsvoorkeur voor Mim8 versus eerdere behandeling met behulp van de Caregiver H-PPQ, eenmaal tijdens de behandeling (week 26)
- Verandering in de behandelingslast van patiënten met behulp van de Hemo-TEM vanaf het begin van de behandeling tot het einde van de behandeling (week 0 tot week 52)

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 FRONTIER1 Eerste Humane Dosis studie (FHD; *First Human Dose*) ,waarbij enkelvoudige oplopende dosissen (SAD; *single ascending doses*) aan gezonde vrijwilligers worden toegediend, waarna meervoudige oplopende dosissen (MAD; *multiple ascending doses*) worden toegediend aan patiënten met hemofilie A (NN7769-4513), begon in januari 2020 en loopt nu nog steeds. Daarom zijn er nu geen klinische resultaten beschikbaar. Om met de FRONTIER3 studie te starten, zal een veiligheids- en PK/PD-samenvatting van de beschikbare SAD- en MAD-data uit de FRONTIER1-studie worden opgesteld. Deze samenvatting zal indien nodig worden voorgelegd aan regelgevende instanties. Er zijn geen risico's geïdentificeerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Om de veiligheid van Mim8 als profylaxe te onderzoeken bij kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers.

Secundaire doelen

- Om de effectiviteit van Mim8 als profylaxis te onderzoeken in kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers.
- Om het gebruik van coagulatiefactorvervangend product per bloedingsbehandeling (aantal injecties) met Mim8 profylaxis te evalueren bij kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers.
- Om de ontwikkeling van anti-Mim8 antilichamen na Mim8 profylaxis bij kinderen met hemofilie A met of zonder remmers te evalueren.
- Om de blootstelling te onderzoeken van subcutane Mim8 dosering na eenmaal per week en eenmaal per maand bij kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers.
- Om de behandelingslast te evalueren van Mim8 als profylaxis bij kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers, zoals gerapporteerd door hun verzorgers.
- Om de behandelingsvoorkeur te onderzoeken bij zorgverleners van eerder behandelde kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers
- Om aspecten van fysiek functioneren met Mim8 als profylaxis te evalueren bij kinderen met hemofilie A met of zonder FVIII-remmers.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, multinationalaal, multicenter, open-label, niet gecontroleerde en éénarmige fase 3 studie zonder randomisatie. De behandelingsperiode is 52 weken. Het onderzoek heeft een run-in periode van ten minste 26 voor deelnemers die al eerder zijn behandeld met profylaxis. Er is geen run-in periode voor eerder onbehandelde patiënten (PUPs; "previously untreated patients") en deelnemers die immuuntolerantie-inductie (ITI; *immune tolerance induction*) krijgen. De run-in periode is optioneel voor deelnemers die on-demand worden behandeld. De behandelingsperiode bestaat uit een deel 1 en deel 2 met 26 weken een behandeling eenmaal per week (deel 1), gevolgd door 26 weken een behandeling, eenmaal per week of eenmaal per maand (deel 2). Voor deel 2 kunnen de deelnemer en ouder(s)/verzorger(s) kiezen voor een wekelijkse of maandelijkse doseringsfrequentie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Subcutane Mim8 injecties.

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. Het klinisch onderzoek mag alleen worden uitgevoerd (bij minderjarigen) als het de betrokkene zo min mogelijk belast, en zo mogelijk, andere te verwachten risico's.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

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 en vrouwen gediagnosticeerd met aangeboren hemofilie A van elke ernst gebaseerd op medische gegevens.
 - Leeftijd van 1 tot en met 11 jaar oud (1 en 11 jaar meegerekend) op het moment van het tekenen van de proefpersoneninformatie.
 - Voor eerder behandelde patiënten:
 - a. Patiënt heeft in de 26 weken voorafgaand aan de screening een behandeling met factor VIII of een bypassing-agent voorgeschreven gekregen.
 - b. Patiënt met een endogene factor VIII activiteit van $\geq 1\%$, gebaseerd op medische gegevens, moet ten minste 1 behandelde bloeding hebben gehad, waarbij factor VIII of een bypassing agent was voorgeschreven, in de 26 weken voorafgaand aan de screening (Er zijn geen vereisten voor patiënten met een factor VIII activiteit van $< 1\%$).
 - Voor nog niet eerder behandelde patiënten:
 - a. Diagnose met ernstige hemofilie A (endogene factor VIII activiteit $< 1\%$) gebaseerd op medische gegevens.
 - Bereidheid en vermogen van kind en ouder(s)/verzorger(s) 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)

- Bekend met of verwachte overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of gerelateerde producten.
- Eerdere deelname aan deze studie. Er is sprake van deelname als de proefpersoneninformatie is ondertekend
- Blootstelling aan non-factor hemostatische producten voor bloedingsprofylaxe binnen 6 maanden (of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, welke korter is) vóór de geplande eerste dosis, voor deelnemers die niet in de run-in periode zitten.
- Bekende aangeboren of verkregen stollingsstoornissen anders dan hemofilie A.
- Andere aandoeningen (bijv. auto-immuunziekte) of lab afwijkingen die het risico op bloeding of trombose kunnen verhogen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- 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.
- Geestelijk onvermogen, onwil om mee te werken, of een taalbarrière die adequaat begrip en samenwerking verhindert.
- Gebrek aan adequate ondersteuning van ouders/verzorgers om nauwkeuring en tijdig informatie over de behandeling en bloedingen in een (elektronisch

dagboek) in te voeren.

- Eerdere of huidige trombo-embolische aandoening of voorvallen (met de uitzondering van eerdere katheter-geassocieerde trombose, waarvoor momenteel geen antitrombotische behandeling gaande is) of tekenen van trombo-embolische ziekte.
- Grote operatie gepland op het moment van screening.
- Geplande immunotoleratie-inductie na start van de behandeling.
- 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.
- Serum creatine boven 1.5 x keer de bovengrens gemeten bij screening.
- Zwangerschap (vrouwelijke participanten)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-07-2022
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet bekend
Generieke naam:	NNC0365-3769 (Mim 8)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2022

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: 06-03-2023

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	EUCTR2020-003467-26-NL
CCMO	NL78852.018.21