

Een tweedelige, open-label, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, cross-over studie om de omkering van de anticoagulerende effecten van milvexian te beoordelen door 4-factor protrombinecomplexconcentraat (4F-PCC) (deel 1) en recombinante humane factor VIIa (rFVIIa) (Deel 2) in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 07-04-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 2 delen, Deel 1 en Deel 2. Deel 2 is klinisch afgerond. De rest van dit document betreft alleen Deel 1. Het doel van Deel 1 van dit onderzoek is om de omkering van de bloed verdunnende effecten van milvexian (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54179

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Omkering van de antistollingseffecten van Milvexian (JNJ-70033093)

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

trombo-embolische aandoeningen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag International NV

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antistollingseffecten, JNJ-70033093, Milvexian, Omkering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de omkering van de antistollingseffecten van JNJ-70033093 door 4F-PCC en rFVIIa bij gezonde proefpersonen te evalueren, gemeten door veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde van de coagulatieparameters (aPTT en TGA).

Secundaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van 4F-PCC en rFVIIa te beoordelen bij gelijktijdige toediening met milvexian om de anticoagulerende effecten bij gezonde vrijwilligers.

Om de farmacokinetiek (PK) van meerdere doses milvexian bij 200 mg tweemaal daags op dag 4 tot 7 te beoordelen. (deel 1)

Om de farmacokinetiek (PK) te beoordelen van enkelvoudige doses van 100 mg en

500 mg milvexian toegediend in gevoede toestand op dag 1 bij gezonde vrijwilligers (deel 2).

Om de PK van rFVIIa bij gezonde vrijwilligers te beoordelen (deel 2).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Milvexian is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling of het voorkomen van bloedstolsels in het hart, in de bloedvaten of in de hersenen. Milvexian is een bloedverdunner (een anti-coagulant) die de vorming van bloedstolsels in de bloedvaten kan voorkomen (zogenaamde trombo-embolische ziekten). Deze bloedstolsels kunnen door de bloedbaan gaan en slagaders blokkeren waardoor het bloed geen zuurstof en voedingsstoffen naar de organen kan brengen. Als dit gebeurt in het hart heet het een hartaanval en wanneer het in de hersenen gebeurt een herseninfarct (ook wel beroerte genoemd). Al deze aandoeningen kunnen uiteindelijk resulteren in de dood of blijvende invaliditeit. JNJ 70033093 probeert de vorming van de bloedstolsels te verminderen. Het werkt doordat het een *bloed-klonter* eiwit (FXIa) blokkeert waardoor deze niet meer zijn werking uit kan voeren. Alle type bloedverdunders kunnen mogelijk bijdragen aan bloedingen. Bovendien zou er een situatie kunnen zijn waarbij de bloed verdunnende effecten moeten worden omgekeerd (bijv. bij spoed operatie). Daarom kan de beschikbaarheid van een medicijn dat de effecten van milvexian kan omkeren waardevol zijn bij patiënten met levensbedreigende bloedingen of bij patiënten die een spoedoperatie nodig hebben.

Het medicijn dat gebruikt gaat worden in dit deel van het onderzoek (Deel 1) om de effecten van milvexian om te keren is 4F PCC. 4F-PCC is al op de markt als Kcentra, Beriplex, Cofact en Octaplex. Het bevat 4 factoren die werken als stollingsmiddelen waardoor het bloed weer kan stollen.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 2 delen, Deel 1 en Deel 2. Deel 2 is klinisch afgerond. De rest van dit document betreft alleen Deel 1.

Het doel van Deel 1 van dit onderzoek is om de omkering van de bloed verdunnende effecten van milvexian (ook wel JNJ 70033093) genoemd) te bepalen. Om de bloed verdunnende effecten om te keren testen we het

bloedstollingsmedicijn 4F-PCC. We bepalen de omkering door het meten van verschillende eiwitten in uw bloed die een invloed hebben op bloedstolling (dit wordt farmacodynamiek genoemd). Milvexian is al eerder aan mensen toegediend. Het is ook uitgebreid getest in het laboratorium en op dieren. Milvexian zal worden getest als meervoudige doseringen van 200 mg tweemaal daags gedurende 3,5 dag. 4F-PCC is geen nieuw medicijn; het is reeds beschikbaar op de markt in diverse doseringen en toedieningsvormen. 4F-PCC wordt getest als een enkel intraveneus infuus met een dosis van 50 IU/kg. Het omkeringseffecten van 4F-PCC zullen worden vergeleken met de effecten van een placebo. Een placebo is een middel zonder werkzame stof.

Bovendien zullen we onderzoeken hoe veilig en hoe goed verdraagbaar het nieuwe middel milvexian is wanneer het wordt toegediend met 4F-PCC aan gezonde vrijwilligers. Ook wordt onderzocht hoe snel en in hoeverre milvexian in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd).

Deel 1 van dit onderzoek zal worden uitgevoerd in ongeveer 16 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers. Deel 1 heeft 2 perioden, Periode 1 en Periode 2. In elke onderzoeksperiode wordt milvexian en 4F PCC of de bijbehorende placebo getest. Er is een interval van 14 tot 21 dagen tussen de twee onderzoeksperiodes.

Onderzoeksopzet

Deelname vanaf de keuring tot en met de nakeuring duurt ongeveer 116 dagen.

Op Dag 1, 2 en 3 van elke periode zal milvexian tweemaal per dag worden gegeven: eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds (12 uur ertussen). Op Dag 4 van elke periode wordt alleen een ochtenddosering gegeven. Milvexian wordt gegeven als capsules via de mond met 240 milliliter (mL) niet-bruisend water. De dosis van milvexian die elke keer wordt gegeven is 200 milligram (mg). Dit wordt gegeven als 2 capsules van elk 100 mg.

Nadat de vrijwilliger 10 uur door de nacht heeft gevast op Dag 1, 2 en 3 van elke periode krijgt de vrijwilliger 30 minuten voor de ochtenddosering van milvexian een standaard ontbijt. De vrijwilliger wordt gevraagd het volledige ontbijt binnen 20 minuten op te eten.

Op Dag 4 van elke periode wordt milvexian gegeven zonder ontbijt nadat de vrijwilliger 's nachts 10 uur heeft gevast.

4 uur na de inname van milvexian wordt 4F-PCC of placebo gegeven als een intraveneus infuus (oplossing van het middel direct in een bloedvat toegediend) in maximaal ongeveer 30 minuten.

Er zijn 2 behandelingen bij dit onderzoek:

- Behandeling A: 200 mg milvexian tweemaal daags op Dag 1 tot 3 en een ochtenddosering op Dag 4 en een intraveneus infuus van 50 IU/kg* 4F-PCC alleen op

Dag 4

- Behandeling B: 200 mg milvexian tweemaal daags op Dag 1 tot 3 en een ochtenddosering op Dag 4 en een intraveneus infuus van placebo alleen op Dag 4
* Dit betekent dat 50 IU van 4F-PCC per 1 kg lichaamsgewicht toegediend zal worden, dus de daadwerkelijke dosering is afhankelijk van de vrijwilliger zijn lichaamsgewicht.

De vrijwilliger krijgt zowel Behandeling A als Behandeling B (een behandeling in elke periode). De volgorde waarin u Behandeling A of Behandeling B in elke periode krijgt zal door loting worden bepaald.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 2 periodes waarin de vrijwilliger gedurende 8 dagen (7 nachten) in het onderzoekscentrum zult verblijven. In totaal zult u het onderzoekscentrum 4 keer bezoeken:

- De keuring
- 2 bezoeken van 8 dagen tijdens elke behandelperiode
- De nacontrole

Daarnaast is er ook nog een telefonische nacontrole nadat de vrijwilliger het onderzoekscentrum heeft verlaten in de 2e periode.

Er zullen tenminste 14 dagen, maar niet meer dan 21 dagen zitten tussen Dag 1 van elke onderzoeksperiode

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie Study design

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule (slangetje in een ader in de arm) kunnen pijn doen of een bloeding geven. Het inbrengen van een naald die het omkeren medicijn 4F PCC in een ader in de vrijwilliger zijn arm afgeeft kan pijn, bloedingen, blauwe plekken of infecties veroorzaken op de plaats waar de naald in de huid gaat.

Alles bij elkaar nemen we van de keuring tot de nacontrole ongeveer 500 milliliter (mL) bloed bij de vrijwilliger af, inclusief de bloedmonsters die worden genomen om tests te herhalen voor veiligheidsbeoordelingen. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 mL bloed per keer in één keer afgenomen. Soms moet een bloedtest worden herhaald. Als dit gebeurt is de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer dan dit.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de vrijwilliger zijn armen, borst en benen

geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Een monster voor de coronavirus test zal met een wattenstaafje achter in de vrijwilliger zijn neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van het monster duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de vrijwilliger zijn keel kan er toe leiden dat de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de vrijwilliger zijn neus wordt afgenomen kan de vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de vrijwilliger zijn ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Vrijwilligers moeten man of vrouw zijn tussen 18 en <55 jaar.
2. Vrijwilligers moeten gezond zijn op basis van medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumtestresultaten.
3. Als een vrouw een negatief zeer gevoelig serum (β -humaan choriogonadotrofine [β -hCG]) zwangerschapstest moet hebben bij screening en urine (β -hCG) zwangerschapstest op dag -1 van elke onderzoeksperiode (deel 1) of op Dag -1 van Periode 1 (Deel 2).
4. Body mass index (gewicht [kg]/lengte² [m]²) $\geq 18,0$ en $< 29,9$ kg/m² lichaamsgewicht niet minder dan 50 kg en niet meer dan 100 kg.
5. Na 5 minuten in rugligging, systolische bloeddruk tussen 90 en 140 mmHg; en niet hoger dan 90 mmHg diastolisch.

Voor een compleet overzicht zie het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Als een vrouw zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek.
2. Geschiedenis of familiegeschiedenis van een bekende ziekte die, naar de mening van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen verwarren of een extra risico zou kunnen vormen bij het toedienen van onderzoeksinterventie aan de proefpersoon of die de in het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen voorkomen, beperken of verwarren .
3. Vrijwilligers met een huidige hepatitis B-infectie, of hepatitis C-infectie, of humaan immunodeficiëntievirus type1 (hiv-1) of hiv-2-infectie bij onderzoeksscreening.
4. Geschiedenis van een significante geneesmiddelallergie (zoals anafylaxie of hepatotoxiciteit) en bekende allergie voor de onderzoeksinterventie of een van de hulpstoffen van de formuleringen. Geschiedenis van allergie voor of onwil om een **onderdeel van een vetrijk ontbijtmenu te consumeren dat in deze studie moet worden verstrekt.
5. Een van de volgende laboratoriumresultaten buiten de hieronder gespecificeerde bereiken bij screening of op dag -1 van periode 1, bevestigd door herhaling: Hemoglobine of hematocriet < ondergrens van normaal
b. Aantal bloedplaatjes < ondergrens van normaal
c. aPTT, of PT > ULN
d. Lipoproteïne met lage dichtheid (LDL), lipoproteïne met hoge dichtheid (HDL), apolipoproteïne B of lipoproteïne a, buiten de normale referentiebereiken (alleen bij het screeningsbezoek)

Voor een compleet overzicht zie het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-08-2020
Aantal proefpersonen:	46
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Beriplex
Generieke naam:	Protrombine complex
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N.v.t.
Generieke naam:	Milvexian
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Novoseven
Generieke naam:	rFVIIa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	19-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2023
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	EUCTR2020-000180-24-NL
CCMO	NL73369.056.20