

Een fase 3, multicentrische, open-label studie zonder controlegroep van PB2452 bij patiënten die behandeld zijn met Ticagrelor met ongecontroleerde ernstige of levensbedreigende bloeding of die een dringende operatie of invasieve procedure nodig hebben (REVERSE-IT - onderzoek)

Gepubliceerd: 09-11-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen: • • Aantonen van de omkering van de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor na starten met de intraveneuze (IV) infuustoediening van PB2452 met behulp van de VerifyNow* PRUtest* (VerifyNow®, 2016)-bloedplaatjestest bij met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54454

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PB2452-PT-CL-0004 (REVERSE-IT)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Ticagrelor-behandelde patiënten met ongecontroleerde bloeding

Aandoening

blood and lymphatic system disorders, Uncontrolled Major or Life Threatening Bleeding or Requiring Urgent, Surgery or Invasive Procedure

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SFJ Pharmaceuticals, Inc.
Overige ondersteuning: SFJ Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloeding, fase 3, open-label, Ticagrelor-behandelde-patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt omkering:

De minimale procentuele (%) remming van PRU binnen 4 uur na het starten met het onderzoeksmiddel zoals beoordeeld door de VerifyNow* PRUTest*-

bloedplaatjesfunctietest. Procentuele remming van PRU wordt berekend als $100 * [(180 - PRU_{trt})/180]$. PRU_{trt} verwijst naar de PRU-waarde die na de behandeling

met het onderzoeksmiddel wordt gemeten. Een PRU van 180 wordt beschouwd als de ondergrens van de normale (LLN, lower limit of normal) bloedplaatjesfunctie zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van de VerifyNow* PRUTest*

PRUTest*

Primair eindpunt hemostase:

Het bereiken van een effectieve hemostase na het starten met een PB2452-infuus

zal in elke populatie afzonderlijk worden beoordeeld en vervolgens worden samengevoegd voor een primaire eindpuntanalyse. Bij patiënten met een ongecontroleerde grote bloeding zal het bereiken van effectieve hemostase worden beoordeeld aan de hand van vooraf gespecificeerde criteria voor effectieve hemostase voor zichtbare en niet-zichtbare grote bloedingen, aangepast van. Bij patiënten die een spoedoperatie of invasieve procedure ondergaan, zal het bereiken van een effectieve hemostase na het starten met een PB2452-infuus centraal worden beoordeeld aan de hand van vooraf gespecificeerde criteria voor effectieve hemostase die zijn afgeleid van de GUSTO-bloedingsschaal.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Minimaal % remming van PRI beoordeeld met behulp van VASP binnen 4 uur na het starten met het onderzoeksmiddel. Procentuele remming van PRI wordt berekend als $100 * [(PRI_{bsl} - PRI_{trt}) / PRI_{bsl}]$. PRI_{trt} verwijst naar de PRI-waarde die na de behandeling met het onderzoeksmiddel wordt gemeten. PRI_{bsl} is de ondergrens van normaal verkregen uit eerdere onderzoeken met gezonde vrijwilligers
- Maximale omkering van PRU beoordeeld met VerifyNow® PRUtest® binnen 4 uur na het starten met het onderzoeksmiddel. Procentuele omkering wordt berekend als $100 * [(PRU_{trt} - PRU_{pre-trt}) / (180 - PRU_{pre-trt})]$. $PRU_{pre-trt}$ wordt gedefinieerd als de PRU-waarde voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel. Een PRU van 180 wordt beschouwd als de ondergrens van de normale (LLN) bloedplaatjesfunctie zoals beschreven in de bijsluiter van de VerifyNow®

PRUTest®

- Maximale omkering van PRI beoordeeld met VASP binnen 4 uur na het starten met het onderzoeksmiddel. Procentuele omkering wordt berekend als $100 * [(PRI_{trt} - PRI_{pre-trt}) / (LLN - PRU_{pre-trt})]$. PRI_{pre-trt} wordt gedefinieerd als de PRU-waarde voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel. LLN van PRI wordt verkregen uit eerdere onderzoeken met gezonde vrijwilligers
- Gedeelte van de onderzoeksdeelnemers die 60%, 80% of 100% omkering van de bloedplaatjesremming door ticagrelor bereiken door gebruik te maken van PRU en PRI op elk moment tijdens de behandelingsperiode
- Duur van ten minste 60%, 80%, en 100% omkering door PRU en PRI.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PB2452 is een specifiek en selectief neutraliserend antilichaamfragment dat zich met hoge affiniteit bindt aan ticagrelor en TAM, de belangrijkste actieve circulerende en selectiviteit metaboliet van ticagrelor. PB2452 is bedoeld om de plaatjesaggregatieremmende effecten van ticagrelor ongedaan te maken bij patiënten die een ongecontroleerde ernstige of levensbedreigende bloeding ervaren of die een dringende operatie of invasieve procedure nodig hebben, ernstige maar zeldzame aandoeningen die een on vervulde medische behoefte vertegenwoordigen.

(reference IB sectie 2: Introductie)

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Aantonen van de omkering van de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor na starten met de intraveneuze (IV) infuustoediening van PB2452 met behulp van de VerifyNow* PRUTest* (VerifyNow®, 2016)-bloedplaatjestest bij met ticagrelor behandelde patiënten met een ongecontroleerde grote of levensbedreigende bloeding bij wie een spoedoperatie of invasieve procedure is vereist.
- Aantonen van de werking van PB2452 op het bereiken van doeltreffende hemostase na toediening van PB2452 bij met ticagrelor behandelde patiënten met

een ongecontroleerde grote of levensbedreigende bloeding bij wie een spoedoperatie of invasieve procedure is vereist

Secundaire doelstelling:

- Aantonen van de omkering van de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor bij intraveneuze (IV) infuustoediening van PB2452 door het meten van de plaatjesreactiviteitsindex (PRI) met behulp van vasodilatorgestimuleerde fosfoproteïnetest (VASP) naast PRU bij met ticagrelor behandelde patiënten met een ongecontroleerde grote of levensbedreigende bloeding bij wie een spoedoperatie of invasieve procedure is vereist.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-label, prospectief onderzoek met één behandelgroep naar de omkering van de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor bij behandeling met PB2452 bij patiënten met een ongecontroleerde grote of levensbedreigende bloeding of bij wie een spoedoperatie of invasieve procedure is vereist. Er worden ongeveer 200 patiënten ingesloten uit ongeveer 200 centra in Noord-Amerika, Europa en Azië-Pacific, inclusief het vasteland van China. Patiënten met gedocumenteerd gebruik van ticagrelor in de afgelopen 3 dagen die dringend omkering van ticagrelor vereisen komen in aanmerking voor insluiting.

Het onderzoeksmiddel wordt toegediend als een intraveneus (IV) infuus dat bestaat uit een eerste IV-bolus van 6 gram (g) die gedurende 10 minuten wordt toegediend voor een snelle omkering, onmiddellijk gevolgd door een IV-oplaadinfuus van 6 g gedurende 4 uur en vervolgens een IV-onderhoudsinfuus van 6 g gedurende 12 uur. Dit behandelprogramma van PB2452 zal naar verwachting binnen 5 minuten na het begin van het infuus, dat gedurende 20-24 uur wordt voortgezet, zorgen voor een onmiddellijke omkering van de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor. De totale tijd van de infuustoediening met PB2452 is 16 uur en 10 minuten en het totale volume bedraagt ongeveer 180 ml. De dosis wordt aangepast voor patiënten met een bekend gelijktijdig gebruik van een matige of sterke CYP3A-remmer. (Zie protocol synopsis voor meer informatie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een multicenter, open-label, prospectief onderzoek met één behandelgroep naar de omkering van de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor bij behandeling met PB2452 bij patiënten met een ongecontroleerde grote of levensbedreigende bloeding of bij wie een spoedoperatie of invasieve procedure is vereist. Het onderzoeksmiddel wordt toegediend als een intraveneus (IV) infuus dat bestaat uit een eerste IV-bolus van 6 gram (g) die gedurende 10 minuten wordt toegediend voor een snelle omkering, onmiddellijk gevolgd door een IV-oplaadinfuus van 6 g gedurende 4 uur en vervolgens een IV-onderhoudsinfuus van 6 g gedurende 12 uur.

Inschatting van belasting en risico

In vroege fase studies is aangetoond dat PB2452 een onmiddellijke en aanhoudende omkering geeft van de plaatjesaggregatieremmende effecten van ticagrelor. In deze fase 3-studie wordt verwacht dat deze snelle en aanhoudende omkering van ticagrelor door PB2452 klinisch zinvol en potentieel levensreddend voordeel zal opleveren voor de patiënten die ticagrelor gebruiken en die ongecontroleerde ernstige of levensbedreigende bloedingen vertonen of die een spoedoperatie nodig hebben, door een snelle hemostase te ondersteunen of door procedure-gerelateerde bloeding te voorkomen. De risico's met betrekking tot de toediening van PB2452 zijn naar verwachting laag en zeldzaam.

Raadpleeg IB (6.5.2.4 Algemene samenvatting van baten-risicoverhouding)

Op basis van alle beschikbare informatie over de mogelijke voordelen en risico's van PB2452, de afwezigheid van alternatieve therapieën voor de beoogde patiëntenpopulaties en de voorzorgsmaatregelen die in deze klinische studie zijn opgenomen, worden de risico's aanvaardbaar geacht voor het inschrijven van met ticagrelor behandelde patiënten die zich presenteren met ongecontroleerde ernstige of levensbedreigende bloeding of die een dringende operatie of invasieve procedure vereisen.

Contactpersonen

Publiek

SFJ Pharmaceuticals, Inc.

5000 Hopyard Road Suite 330
Pleasanton, CA 94588
US

Wetenschappelijk

SFJ Pharmaceuticals, Inc.

5000 Hopyard Road Suite 330
Pleasanton, CA 94588
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Man of vrouw >18 jaar met gedocumenteerde of mondeling verkregen geïnformeerde toestemming. Noodtoestemming kan worden verkregen waar toegestaan door lokale regelgeving en institutionele goedkeuring. 2. Voorgeschiedenis of documentatie van gebruik van ticagrelor in de afgelopen 3 dagen 3. Patie*nten die hieronder beschreven worden en die dringend de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor moeten omkeren: Patie*nten met een ongecontroleerde grote of levensbedreigende bloeding, waarbij dringend de antibloedplaatjeseffecten van ticagrelor moeten omkeren. Verwacht wordt dat ingesloten patie*nten kenmerken hebben die vergelijkbaar zijn met de hieronder beschreven kenmerken: • Potentieel levensbedreigende bloeding met tekenen of symptomen van een hemodynamisch risico, bijv. systolische bloeddruk < 90 mmHg en tekenen of symptomen van een lage cardiale output die niet anders kunnen worden verklaard • Bloedingen in een vitaal orgaan of een afgesloten ruimte, bijvoorbeeld intracraniaal, intraspinaal, intraoculair, retroperitoneaal, intra-articulair, pericardiaal of intramusculair met compartimentsyndroom • Zichtbare, ongecontroleerde bloeding die gepaard gaat met een hersteld hemoglobinegehalte van < 8,0 g/dl, een daling van het hemoglobinegehalte van $\geq 2,0$ g/dl (1,24 mmol/l) ten opzichte van een vastgestelde baseline, of noodzaak van een transfusie van ten minste 2 eenheden verpakte rode bloedcellen (PRBC) Patie*nten die een spoedoperatie of invasieve procedure nodig hebben wanneer het medisch gezien niet raadzaam is om met spoed over te gaan tot een verminderde hemostase, of om de spoedprocedure ten minste 3 dagen uit te stellen vanwege het hoge risico op bloedingen. Deze patie*nten bevinden zich doorgaans in een van de volgende klinische situaties: • Vereist een spoedoperatie of een invasieve procedure waarvan bekend is dat deze gepaard gaat met een risico op een aanzienlijke bloeding (zoals hartchirurgie, neurochirurgie of grote orthopedische ingrepen) • Een spoedoperatie of een invasieve procedure is vereist die een negatief effect kan hebben op de ingreep als de hemostase is verminderd (zoals neurologische, spinale, oftalmologische, urologische of orthopedische operaties) • Risico lopen op levensbedreigende gebeurtenissen zoals shock, een hartinfarct of een beroerte, als er een significante intraoperatieve of postoperatieve bloeding optreedt (zoals bij

oudere patie*nten of patie*nten met een onderliggende hart- of longziekte die een beperkte cardiopulmonaire reserve hebben).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende gevoeligheid of contra-indicatie voor PB2452 of een van de hulpstoffen daarvan 2. Patie*nten bij wie de omkering van ticagrelor niet als urgent wordt beschouwd, bijv. patie*nten met stabiele of niet-acute aandoeningen die een lage hemoglobine hebben als gevolg van chronische, laaggradige gastro-intestinale bloedingen of die een stabiele, afgelegen of asymptomatische intracranie*le bloeding hebben. 3. Patie*nten die naar verwachting klinisch niet te genezen zijn, zoals patie*nten met kanker in het eindstadium of patie*nten met een overweldigende sepsis 4. Elke aandoening die naar de mening van de onderzoeker het onveilig of ongeschikt zou maken voor de patie*nten om deel te nemen aan dit onderzoek. Dit omvat de beoordeling van de waarschijnlijkheid van medewerking aan follow-upbezoeken en -procedures voor het onderzoek • Bekende zwangerschap zou een exclusie criterium kunnen zijn in bepaalde regio*s en landen zoals gestipuleerd door de nationale gezondheidsinstanties en/of de plaatselijke IRB*s/Ethische Comite**s 5. Bekend gebruik van clopidogrel, prasugrel of ticlopidine binnen de 5 dagen van toediening van het onderzoeksmiddel; bekend gebruik van GPIIb/IIIa-bloedplaatjesremmers or cangrelor binnen de 5 halfwaardetijden van toediening van het onderzoeksmiddel; of bekend gebruik van warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban of edoxaban binnen de 5 halfwaardetijden van verwachte toediening van het onderzoeksmiddel 6. Bekend recent gebruik (< 5 dagen) van vitamine K, protrombinecomplexconcentraat, recombinante factor VIIa, idarucizumab of andexanet-alfa (stollingsfactor Xa (recombinant), gei*nactiveerde-zhzo).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 09-08-2021
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PB2452
Generieke naam: PB2452

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-02-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-07-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2019-004457-92-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04286438
CCMO	NL75256.100.20