

Protocol EFC16293: Een open, multicentrisch fase 3-onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van intraveneus toegediend fusieproteïne van recombinant stollingsfactor VIII-Fc, von Willebrandfactor en XTEN (rFVIIIIFc-VWF-XTEN; BIVV001) bij eerder behandelde patiënten * 12 jaar met ernstige hemofilie A.

Gepubliceerd: 25-11-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Deze studie wordt uitgevoerd om de veiligheid en effectiviteit van het studiemiddel BIVV001 te bepalen als het gebruikt wordt als een één-wekelijkse profylactische behandeling of als een 'on-demand' (indien nodig) behandeling voor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54973

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XTEND-1

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Ernstige Hemofilie A; ernstige bloederziekte A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Industry; Bioverativ - Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Bij eerder behandelde patiënten ≥ 12 jaar., - Ernstige hemofilie A., - Intraveneus toegediend fusieproteïne van recombinante stollingsfactor., - Nieuwe generatie stollingsfactor VIII met een verlengde halfwaardetijd, genaamd BIVV001 toegediend als wekelijkse profylaxe of als 'on demand'-behandeling.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

- geannualiseerde bloedingsfrequentie (Annualized Bleeding Rate, ABR) in arm A

Veiligheidseindpunten:

- optreden van ongewenste voorvallen (AE*s) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s)

- optreden van klinisch significante veranderingen bij lichamelijk onderzoek, in vitale functies en van uitslagen van laboratoriumonderzoek ten opzichte van

baseline

- ontwikkeling van remmers (neutraliserende antilichamen gericht tegen factor VIII [FVIII]) als vastgesteld via de Nijmegenmodificatie van de Bethesda-test
- optreden van embolische en trombotische voorvallen

Farmacokinetisch eindpunt:

- PK-parameters, waaronder, maar niet beperkt tot, maximale activiteit (C_{max}), eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), totale klaring (CL), totale klaring bij steady state (CL_{ss}), accumulatie-index (AI), oppervlakte onder de activiteit-tijdcurve (AUC), verdelingsvolume bij steady state (V_{ss}), gemiddelde verblijftijd (MRT), incrementele recovery (IR), dalactiviteit (C_{dal}), tijdsduur van factor VIII-activiteit boven vooraf vastgestelde waarden

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten * intra-patiëntvergelijking van de ABR gedurende de periode van wekelijkse profylactische behandeling met BIVV001 versus de ABR van historische profylaxe bij deelnemers in arm A die ook hebben deelgenomen aan onderzoek 242HA201/OBS16221, een observationeel onderzoek (belangrijkste secundaire eindpunt) * ABR naar type en locatie bij profylactische behandeling per onderzoeksarm * ABR voor alle bloedingsepisoden (inclusief onbehandelde bloedingsepisoden) bij profylactische behandeling per onderzoeksarm * intra-patiëntvergelijking van de ABR gedurende de behandelingsperiode met wekelijkse profylaxe versus de ABR gedurende de 'on demand'-behandelingsperiode in arm B * percentage deelnemers met een factor

VIII-activiteit hoger dan 1%, 5%, 10%, 15% en 20% in arm A.

* aantal injecties en dosis van BIVV001 voor de behandeling van een bloedingsepisode per onderzoeksarm en behandelregime * percentage bloedingsepisoden behandeld met een enkelvoudige injectie van BIVV001 per onderzoeksarm en behandelregime * beoordeling van de respons op behandeling van afzonderlijke bloedingsepisoden met BIVV001 op basis van de 4-punts responsschaal van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) per onderzoeksarm en behandelregime * algemene beoordeling van de arts (Physician's Global Assessment, PGA) van de respons van de deelnemer op behandeling met BIVV001 op basis van een 4-punts responsschaal per onderzoeksarm en behandelregime.

* het totale geannualiseerde verbruik van BIVV001 per deelnemer per onderzoeksarm en behandelregime. * de geannualiseerde gewrichtsbloedingsfrequentie (Annualized Joint Bleeding Rate, AJBR) per onderzoeksarm en behandelregime * resolutie van doelgewrichten in week 52, op basis van ISTHcriteria in arm A * verandering in week 52 ten opzichte van baseline voor totale score en domeinscores (bijv. zwelling en kracht) van de Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in arm A . * veranderingen in uitkomsten van de PROMIS-SF voor fysiek functioneren (* 18 jaar) in week 52 ten opzichte van baseline in arm A * veranderingen in totale score en score voor fysieke gezondheid van de Haem-A-QoL (* 17 jaar) in week 52 ten opzichte van baseline in arm A . * beoordeling van de onderzoekers of chirurgen van de hemostatische respons van de deelnemer op behandeling met BIVV001 op basis van de 4-punts ISTH-responsschaal voor chirurgische ingrepen * aantal injecties en dosis nodig

voor handhaving van de hemostase in de perioperatieve periode van een grote chirurgische ingreep * totaal verbruik van BIVV001 in de perioperatieve periode van een grote chirurgische ingreep * aantal en type transfusies van bloedcomponenten in de perioperatieve periode van een grote chirurgische ingreep * geschat bloedverlies in de perioperatieve periode van een grote chirurgische ingreep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BIVV001 is een recombinante fusieproteïne bestaande uit een enkele keten FVIII, het Fc domein van humane immunoglobuline G1 (IgG1), het aan FVIII-hechtende D^{*}D3 domein van de von Willebrand factor (VWF) en 2 XTEN koppelaars. Men gaat er van uit dat het plasma t^{*} of FVIII verlengd wordt door zijn interactie met VWF. BIVV001 is de eerste rFVIII ontworpen om onafhankelijk te zijn van VWF, theoretisch zijn t^{*} verlengend. Non-klinische studies van BIVV001 lieten zien dat zijn t^{*} significant wordt verlengd vergeleken met huidige FVIII producten.

Korte samenvatting van klinische data van BIVV001

Het BIVV001 klinisch ontwikkelingsprogramma omvat een gecompleteerde Fase 1/2a studie (242HA101) en een klinisch gecompleteerde Fase 1 studie (242HA102) die de veiligheid, verdraaglijkheid en PK evalueerde van BIVV001, respectievelijk toegediend in enkele en in herhaalde IV doses. In studie 242HA101 ontvingen 15 deelnemers een enkele dosis BIVV001. In studie 242HA102 hadden 24 deelnemers ten minste 1 dosis BIVV001 ontvangen.

Studie 242HA101 veiligheidsresultaten: Geen remmende ontwikkeling op FVIII werd gedetecteerd en er waren geen meldingen van ernstige overgevoeligheid of anafylaxe. In het algemeen werd een enkele dosis BIVV001 goed verdragen en geen veiligheidsbedenkingen werden geïdentificeerd. Voor SAE's/ SUSAR's zie Investigator's Brochure.

PK resultaten: de gemiddelde geometrische half-waarde tijd was 42.5 uur bij BIVV001 vergeleken met 13.2 uur bij op Advate gebaseerde FVIII activiteit gemeten met de 1-fase aPTT stollings assay.

Studie 242HA102 veiligheidsresultaten: Geen remmende ontwikkeling op FVIII werd detected en er waren geen meldingen van ernstige overgevoeligheid of anafylaxe.

PK resultaten: een erg gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie en veiligheid van BIVV001 wordt gegeven in de BIVV001 Investigator*s Brochure.

Doel van het onderzoek

Deze studie wordt uitgevoerd om de veiligheid en effectiviteit van het studiemedicijn BIVV001 te bepalen als het gebruikt wordt als een één-wekelijkse profylactische behandeling of als een 'on-demand' (indien nodig) behandeling voor bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met ernstige hemofilie A die eerder behandeld werden met een FVIII product of cryoprecipitaat gedurende tenminste 150 dagen. De studie zal ook onderzoeken hoe het studiemedicijn verwerkt wordt in het lichaam (bv., verdeeld, omgezet en geëlimineerd; dit heet farmaco-kinetiek (PK)).

Primaire werkzaamheidsdoel:

- beoordelen van de werkzaamheid van BIVV001 als profylactische behandeling

Secundaire werkzaamheidsdoelen:

- beoordelen van de werkzaamheid van BIVV001 als profylactische behandeling
- beoordelen van de werkzaamheid van BIVV001 voor de behandeling van bloedingsepisoden
- beoordelen van het effect van profylaxe met BIVV001 op de uitkomsten voor gewrichtsgezondheid
- beoordelen van het effect van profylaxe met BIVV001 op de uitkomsten voor kwaliteit van leven (KvL)
- beoordelen van de werkzaamheid van BIVV001 voor perioperatief antistollingsbeleid

Veiligheidsdoel:

- beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met BIVV001

Farmacokinetisch doel:

- beoordelen van de PK van BIVV001 op basis van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) in een 1-stapstest en chromogene bepaling van factor VIII-activiteit in een 2-stapstest

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationaal, multicentrisch, open fase 3-onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van i.v. BIVV001 bij eerder behandelde patiënten ≥ 12 jaar met ernstige hemofilie A (gedefinieerd als < 1 IE/dl [$< 1\%$] endogene factor VIII). Het onderzoek omvat 2 armen: arm A en arm B. Deelnemers onder profylactische behandeling met factor VIII worden toegewezen aan arm A en krijgen BIVV001 intraveneus toegediend bij een dosis van 50 IE/kg per week. Deelnemers onder 'on demand'-behandeling worden toegewezen aan arm B gedurende 26 weken voor 'on demand'-behandeling van

bloedingsepisoden met BIVV001 intraveneus toegediend bij een dosis van 50 IE/kg naar behoefte. Vervolgens schakelen zij over op BIVV001 intraveneus toegediend bij een dosis van 50 IE/kg per week voor profylactische behandeling gedurende 26 weken.

Na een 'wash out'-periode (van ten minste 4 tot 5 dagen, afhankelijk van de huidige therapie) worden bij alle deelnemers (uitgezonderd die in de sequentiële PK-subgroep van arm A) monsters afgenomen voor ingekort PK-onderzoek na de eerste dosis van BIVV001 (baseline). Zestien deelnemers op geselecteerde locaties worden toegewezen aan de sequentiële PKsubgroep van arm A en ondergaan monsterafname voor uitgebreider PK-onderzoek bij baseline en nogmaals in week 26.

Deelnemers uit beide armen die tijdens het onderzoek een grote chirurgische ingreep moeten ondergaan, worden geïnccludeerd in de chirurgische subset. Gestreefd wordt naar een minimum van 10 grote chirurgische ingrepen bij ten minste 5 patiënten ter beoordeling van stelping en preventie van bloedingen in de chirurgische setting. De definitie van een grote chirurgische ingreep staat beschreven in paragraaf 10.6 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aantal deelnemers: Er worden ongeveer 150 deelnemers toegelaten om voldoende gegevens te verzamelen voor beoordeling van de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van i.v. BIVV001 bij deze populatie. Arm A heeft ongeveer 124 deelnemers, van wie ten minste 75 deelnemers vóór baseline ten minste 6 maanden lang hebben deelgenomen aan onderzoek 242HA201/OBS16221. Zestien deelnemers uit deel: A worden geïnccludeerd in de sequentiële PK-subgroep. Arm B heeft ongeveer 26 deelnemers. Voor de chirurgische subset wordt gestreefd naar een minimum van 10 grote chirurgische ingrepen bij ten minste 5 deelnemers ter beoordeling van stelping en preventie van bloedingen in de chirurgische setting. Interventiegroepen en duur: Deelnemers in arm A krijgen gedurende 52 weken wekelijks een profylactische dosis BIVV001 toegediend. Deelnemers in arm B krijgen gedurende 26 weken naar behoefte BIVV001 toegediend, gevolgd door overschakeling op wekelijkse profylaxe gedurende nog eens 26 weken. Onderzoeksinterventie(s) Onderzoeksgeneesmiddel(en) > Formulering: fusieproteïne van recombinant stollingsfactor VIII-Fc, vonwillebrandfactor en XTEN. > Toedieningsweg(en): intraveneus > Doseringsregime: het doseringsregime in arm A bestaat uit profylactische intraveneuze toediening van 50 IE/kg per week gedurende 52 weken. Het doseringsregime van arm B bestaat uit 2 delen: 'on demand'-toediening van 50 IE/kg intraveneus gedurende 26 weken en wekelijkse profylactische toediening van 50 IE/kg intraveneus gedurende 26 weken.

Inschatting van belasting en risico

Benefits

BIVV001 is designed to be a next-generation extended half-life blood clotting

FVIII engineered to be independent of VWF. Next-generation extended half-life FVIII products that prevent and control bleeding episodes for longer periods of time potentially reduce the burden of frequent IV administration and in turn, may improve adherence and outcomes, including quality of life for individuals with hemophilia A. In addition to the patient burden that results from frequent administration it is well established that the currently accepted FVIII activity trough level (1 to 3 %) is not adequate to protect patients from all bleeds and the resulting morbidity associated with such bleeding episodes. Joint bleeds still occur at these levels, leaving patients susceptible to long-term morbidity. The ability to increase patient protection by achieving higher sustained levels of factor activity remains a critical need for patients and follows recommendations from the World Federation of Hemophilia. BIVV001 has the potential to achieve and maintain higher factor activity levels than currently available therapies, with less frequent administration, which would represent a major advance in hemophilia management.

Risks

There is a long history of therapeutic use of rFVIII products in the treatment of hemophilia A, with a well-recognized and understood safety profile. Patients treated with other rFVIII products have reported adverse reactions that include hypersensitivity, anaphylaxis, and development of inhibitors. Based on the currently available non-clinical data (in vivo and in vitro) it is expected that BIVV001 will have a safety profile similar to other rFVIII products. The safety and tolerability of BIVV001 in previously treated adults with severe hemophilia A was evaluated in a completed single dose Phase 1/2a study (Study 242HA101) and also in an ongoing repeat dose Phase 1 study (Study 242HA102). Single dose BIVV001 was well tolerated and no safety concerns were identified. As of 07 February 2019, the data cut off of the interim analysis for Study 242HA102, repeat doses of BIVV001 were well tolerated and no inhibitors were detected.

Conclusion

Overall, the clinical development program for BIVV001 is supported by the available nonclinical and clinical data as well as the potential benefits associated with development of a rFVIII product with an extended half-life that offers increased protection in the treatment of individuals with hemophilia A. More detailed information may be found in the Investigator's Brochure.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Second Avenue 225
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Second Avenue 225
Waltham MA 02451
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers komen in aanmerking voor opname in de studie als zij voldoen aan elk van de volgende criteria:

Leeftijd

01. De deelnemer moet 12 jaar of ouder zijn op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

Type deelnemer en kenmerken van de aandoening

02. Ernstige hemofilie A, gedefinieerd als < 1 IE/dl ($< 1\%$) endogene FVIII-activiteit zoals gedocumenteerd ofwel door centrale lab testen bij Screening of in historische medische dossiers van een klinisch lab die resultaten laat zien $< 1\%$ FVIII coagulant activiteit (FVIII:C) of een

gedocumenteerd genotype bekend van het produceren van ernstige hemofilie A.
03. Eerdere behandeling voor hemofilie A (profylaxe of *on demand*-behandeling) met een recombinante en/of uit plasma gewonnen FVIII, of cryoprecipitaat met ten minste 150 ED*s
04. De huidige behandeling omvat een van de volgende:

profylaxe met een commercieel FVIII-product of emicizumab-profylaxe gedurende ten minste 6 maanden in de voorgaande 12 maanden. Er moet een passende *washout*-tijd gehanteerd worden;

on demand-behandeling met een commercieel FVIII-product met een voorgeschiedenis van ten minste 12 bloedingsepisoden in de voorgaande 12 maanden of ten minste 6 bloedingsepisoden in de 6 maanden voorafgaand aan opname in de studie.

- De *on demand*-deelnemer is bereid over te stappen op een profylactisch behandelingschema na een periode van 26 weken *on demand*.

05. Trombocytentelling * 100.000 cellen/ μ l bij screening.

06. Een deelnemer van wie bekend is dat hij/zij humaan immunodeficiëntievirus- (hiv-) antilichaampositief is, hetzij eerder gedocumenteerd of vastgesteld bij screeningsbeoordelingen, moet bij opname in de studie de volgende uitslagen hebben.

a. CD4-lymfocytentelling > 200 cellen/mm³

b. Virale last < 400 kopieën/ml

Gedocumenteerde resultaten van de CD4-lymfocytentelling en virale last worden geaccepteerd als de monsters waren afgenomen in de 26 weken voorafgaand aan screening of als de monsters waren afgenomen tijdens screening en beoordeeld door het centraal laboratorium.

Bij deelnemers die eerder negatief testten op hiv moet tijdens de screening de test worden herhaald door het centraal laboratorium

07. Bereidheid en vermogen van de deelnemer of mantelzorger (een verzorger of familielid * 18 jaar oud) om de training af te ronden voor het gebruik van het elektronische patiëntendagboek (ePD) voor de studie en om het ePD tijdens de hele studie te gebruiken.

Geslacht

08. Man of vrouw

Het gebruik van anticonceptie door mannen of vrouwen moet voldoen aan de lokale voorschriften inzake anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische studies. a) Mannelijke deelnemers - Er is geen anticonceptie noodzakelijk voor deze studie. b) Vrouwelijke deelnemers - Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft, en ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is: - kan geen kinderen krijgen zoals gedefinieerd in paragraaf 10.4 of - is een vrouw die kinderen kan krijgen en die tijdens de interventieperiode een aanvaardbare

anticonceptiemethode gebruikt zoals beschreven in paragraaf 10.4 (minimaal tot de belafsprake of het bezoek voor veiligheidsfollow-up). De onderzoeker moet de effectiviteit van de anticonceptiemethode beoordelen bij het bezoek voor de eerste dosis van het studieproduct. en - een vrouw die kinderen kan krijgen moet negatief testen op een zeer gevoelige zwangerschapstest vóór de eerste dosis van het studieproduct zoals beschreven in paragraaf 10.2. Bij screening moet een zwangerschapstest in serum worden uitgevoerd. Op alle andere meetpunten kan een zwangerschapstest in serum of urine worden uitgevoerd afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker.

Aanvullende vereisten voor zwangerschapstests tijdens en na de studie-interventie staan vermeld in paragraaf 10.2

De onderzoeker is verantwoordelijk voor het nalopen van de voorgeschiedenis, de menstruatiesgeschiedenis en seksuele activiteit om het risico van inclusie van een vrouw met een vroege onopgemerkte zwangerschap te verlagen.

Geïnformeerde toestemming

09. In staat zijn geïnformeerde toestemming te verlenen zoals beschreven in bijlage 1 (paragraaf 10.1) hetgeen inhoudt naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en dit protocol. [In landen waar de leeftijd voor meerderjarigheid hoger is dan 18 jaar moet een specifieke ICF ook worden ondertekend door de wettelijk bevoegde vertegenwoordiger van de deelnemer.]

10. Vermogen van de deelnemer of zijn/haar wettelijk bevoegde vertegenwoordiger (bijv. ouder of voogd) om het doel en de risico's van de studie te begrijpen en een ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming of instemming (wat van toepassing is) te geven en evenals toestemming tot het gebruik van beschermde gezondheidsgegevens overeenkomstig de nationale privacyvoorschriften en de lokale privacyvoorschriften van de locatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van de studie als minimaal één van de volgende criteria van toepassing is:

Aandoeningen

E 01. Elke gelijktijdige klinisch significante leveraandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelnemer ongeschikt maakt voor deelname. Dit kan zijn cirrose, portale hypertensie en acute hepatitis, maar ook een andere leveraandoening.

E 02. Ernstige actieve bacteriële of virusinfectie (anders dan chronische hepatitis of hiv) in de 30 dagen voorafgaand aan screening.

E 03. Andere bekende stollingsaandoening(en) naast hemofilie A.

E 04. Geschiedenis van overgevoeligheid of anafylaxie gerelateerd aan een FVIII-product

E 05. Voorgeschiedenis van een positieve remmertest gedefinieerd als $\geq 0,6$ BU/ml of een andere waarde hoger dan of gelijk aan de lage afkapwaarde voor gevoeligheid voor laboratoria met afkapwaarden voor remmerdetectie tussen 0,7 en 1,0 BU/ml, of klinische klachten of verschijnselen van verminderde respons op FVIII-toedieningen. Een familiale voorgeschiedenis van remmers vormt geen reden voor uitsluiting van deelname.

E 06. Positieve uitkomst voor remmers, gedefinieerd als $\geq 0,6$ BU/ml bij screening.

E 07. Afwijkende nierfunctie, gedefinieerd als serumcreatinine $> 2,0$ mg/dl bij screening.

08. Alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) in serum > 5 x de bovengrens van normaal (ULN) bij screening.

E 09. Totaal serumbilirubine > 3 x ULN bij screening.

Eerdere/gelijktijdige behandeling

E 10. Vaccinatie binnen 30 dagen voorafgaand aan screening

E 11. Behandeling met acetylsalicylzuur (ASA) in de 2 weken voorafgaand aan screening

E 12. Behandeling met niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID*s) in een dosis hoger dan de maximale dosis gespecificeerd in de regionale voorschrijfinformatie in de 2 weken voorafgaand aan screening.

E 13. Systemische behandeling in de 12 weken voorafgaand aan screening met chemotherapie en/of andere immunosuppressiva (met uitzondering van behandeling voor het hepatitis C virus [HCV] of hiv). Gebruik van corticosteroiden is toegestaan, met uitzondering van systemische corticosteroidbehandeling die dagelijks of om de dag is toegediend gedurende > 14 dagen. Gebruik van lokale, topische en/of inhalatiesteroiden is toegestaan.

Ervaring met een eerdere/gelijktijdige klinische studie

E 14. Gebruik van emicizumab in de 20 weken voorafgaand aan screening

E 15. Eerdere deelname aan deze studie; deelnemers die niet door de screening komen, kunnen opnieuw worden gescreend

E 16. Behandeling met een product in de onderzoeksfase in de 30 dagen of 5,5 halfwaardetijden (welke van de twee de langste is) voorafgaand aan screening. Voor producten in de onderzoeksfase met een farmacodynamisch effect dat langer aanhoudt dan de halfwaardetijd, moet het maximale farmacodynamische effect zijn teruggekeerd naar baseline voorafgaand aan screening.

Andere exclusies

E 17. Zware operatieve ingreep in de 8 weken voorafgaand aan screening. Een zware operatieve ingreep wordt gedefinieerd als een operatieve ingreep (electief of acuut) die gewoonlijk, maar niet altijd, algehele anesthesie en/of ademhalingsondersteuning vereist, waarbij toegang tot en blootlegging van een grote lichaamsholte plaatsvindt, of die leidt tot een substantiële vermindering van de fysieke of fysiologische functies (bijv. laparotomie, thoracotomie, craniotomie, gewrichtsvervanging of amputatie van een ledemaat).

E 18. Personen opgenomen vanwege een regulatorisch of wettelijk bevel; gevangenen of deelnemers die op juridische gronden in een instelling zijn opgenomen

E 19. Elke landspecifieke regulering die de deelnemer weerhoudt van deelname aan de studie * zie bijlage 10 (paragraaf 10.10) (landspecifieke vereisten)

E 20. Deelnemer die naar het oordeel van de onderzoeker niet in aanmerking komt voor deelname, ongeacht de reden, inclusief medische of klinische aandoeningen, of deelnemers met een potentieel risico van niet-naleven van de studieprocedures

E 21. Deelnemers zijn afhankelijk van de sponsor of onderzoeker (in samenhang met paragraaf 1.61 van richtlijn E6 van ICH-GCP)

E 22. Deelnemers zijn werknemers van de klinische studielocatie of andere personen die direct betrokken zijn bij de uitvoering van de studie, of directe familieleden van dergelijke personen

E 23. Elke specifieke situatie tijdens de implementatie of het beloop van de studie die ethische overwegingen met zich meebrengt

E 24. Gevoeligheid voor een van de studie-interventies of onderdelen daarvan, of een geneesmiddel of andere allergie die naar het oordeel van de onderzoeker een contraindicatie vormt voor deelname aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-09-2020
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BIVV001 - Fusieproteïne van recombinant stollingsfactor VIII-Fc, von Willebrandfactor en XTEN (rFVII)
Generieke naam:	BIVV001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2021
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	EUCTR2019-002023-15-NL
CCMO	NL71848.100.19
Ander register	U1111-1223-4867 (WHO) / 17464 (IND) / NCT04161495