

Effectiviteit en veiligheid van humaan apotransferrine in patienten met β -thalassemia intermedia

Gepubliceerd: 28-11-2018 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Bestudering van het effect van apotransferrine behandeling op de erythropoïese door analyse van hemoglobine levels en het aantal bloedtransfusies van beta-thalassemie patiënten intermedia. Het secundaire doel is het bestuderen van het effect van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55838

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Apotransferrine in patienten met β -thalassemia

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

beta-thalassemie, erfelijke bloedarmoede

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanquin Plasma Products

Overige ondersteuning: Sanquin Plasma Products BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beta-thalassemie, transferrine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire efficacy parameter is de hematologische response gedefinieerd als verandering van baseline van Hb in NTD β TI en TD β TI patiënten of een afname het aantal RBC transfusies/week ten opzichte van baseline in TD β TI patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn de toename van > 0.9 mmol/l (1.5 g/dl) in Hb in NTD β TI en TD β TI patiënten en de reductie van tenminste 50% van het aantal rode cel units getransfuseerd/week t.o.v. baseline in TD β TI. De farmacokinetiek van transferrine, en veranderingen in het ijzer metabolisme door analyse van serum ijzer, (non-transferrin bound iron (NTBI) and labile plasma iron (LPI levels) (vrij ijzer), hepcidine, ferritine, soluble transferrine receptor (sTfR) and transferrine verzadiging zullen bestudeerd worden. Oxidatieve stress zal bepaald worden door meting plasma levels van advanced glycation end product (AGEs) en het lipid peroxidation product malondialdehyde (MDA). Bovendien zal het effect op markers van erythropoïese zoals reticulocyte count, erythropoietine levels, RBC indices en milt grootte geanalyseerd worden. Alle adverse events (aantal, type) zal bijgehouden worden op causaliteit, ernst, uitkomst en verwachting.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Beta-thalassemie is een erfelijke aandoening die gekarakteriseerd wordt door een verstoring van de aanmaak van de betaglobuline keten van hemoglobine. Patiënten met beta-thalassemie intermedia lijden aan anemie door ineffectieve erythropoïese, chronische hemolyse en extramedullaire erythropoïese met als gevolg vergroting van de milt, en ijzerstapeling. Behandeling van Bbth1/th1 muizen, een muismodel van beta-thalassemie, met humaan apotransferrine verbeterde de verstoringen in ijzerhuishouding en rode bloed cel turnover. Apotransferrine normaliseerde de concentraties labiel plasma ijzer, verhoogde hepcidine expressie, normaliseerde de levensduur van de rode bloed cellen, verhoogde hemoglobine productie en remde gelijktijdig de reticulocytose, de erythropoietine concentratie and de vergroting van de milt.

Doel van het onderzoek

Bestudering van het effect van apotransferrine behandeling op de erythropoïese door analyse van hemoglobine levels en het aantal bloedtransfusies van beta-thalassemie patiënten intermedia. Het secundaire doel is het bestuderen van het effect van de behandeling op de transferrine plasma levels, ijzer metabolisme, oxidatieve stress, en erythropoïese. De veiligheid van de behandeling zal ook bestudeerd worden.

Onderzoeksopzet

Een fase II prospectieve, open-label, non-controlled, single-centre trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen een intraveneuze dosis van 340 mg/kg humaan apotransferrine elke twee weken gedurende 14 weken (NTD β TI) or 16 weeks (TD β TI).

Inschatting van belasting en risico

Niet-bloedtransfusie afhankelijke patiënten zullen acht maal met intraveneus humaan apotransferrine behandeld worden elke 2 weken (totaal 16 weken). Bloedtransfusie-afhankelijke patiënten zullen 2 apotransferrine infusies extra krijgen (totaal 20 weken).

De follow-up na de laatste infusie zal duren totdat de transferrine plasma concentratie weer terug is op het niveau van voor de studie (totale studie periode 16/20 weken + follow-up periode). Tijdens de studie zullen diverse bloedafnames gedaan worden. Vóór elke infusie worden klinische chemie parameters bepaald (inclusief transferrine levels, serum ijzer, ferritine, MDA, en AGE) (1 x 5 ml) en hematologie variabelen (1x 6 ml). Bovendien, wordt er een bloedafname gedaan (1x 3 ml) om sTfR, NTBI, LPI, hepcidine en erythroferrone te bepalen. Serum ijzer, transferrin, NTBI en erythroferrone zullen na de laatste

infusie ook elke 2 weken gedaan worden totdat de transferrine concentratie terug is naar normaal waarde. Bovendien wordt er een bloedmonster van 5 ml genomen om erythropoietine te bepalen in NTD β TI patiënten.

Voor farmacokinetische analyse worden er na de derde infusie 5 keer een bloedafname gedaan (1x 3.5 ml, 1x 3 ml) (direct na infusie, 2 uur, en 1, 4, en 7 dagen na het infuus). De patiënt zal tot 2 uur na het eind van deze infusie in het ziekenhuis moeten blijven voor een bloedafname. Vóór de eerste apotransferrine infusie worden twee bloedafnames gedaan voor virale veiligheid (2 buizen van 3 ml), die worden opgeslagen bij -70 °C op Sanquin voor eventuele toekomstige virale testen.

Vitale functies worden gemeten vóór en direct na de infusie met apotransferrin. Bij start en eind van de studie wordt er een MRI van de milt (indien niet verwijderd) gedaan om de grootte te bepalen.

Patiënten kunnen direct voordeel hebben van de behandeling met humaan apotransferrine. Er worden geen ernstige bijwerkingen verwacht, omdat apotransferrine een normaal bestanddeel is van humaan plasma. Bovendien is in eerdere klinische studies gebleken dat apotransferrine in hoge doseringen kan worden toegediend zonder dat er bijwerkingen optraden.

Contactpersonen

Publiek

Sanquin Plasma Products

Plesmanlaan 125
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Sanquin Plasma Products

Plesmanlaan 125
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Niet-transfusie-afhankelijke β -thalassemie intermedia, gedefinieerd als patiënten met microcytaire anemie in combinatie met een verhoogd HbA2 ($> 2,5\%$) en een hemoglobine concentratie $<6,2$ mmol / L, of transfusieafhankelijke β -thalassemie behandeld met een regelmatige transfusie schema.
 2. Leeftijd 18 jaar en ouder.
 - 3 Adequate nier-en leverfunctie functies blijkend uit de volgende laboratoriumwaarden:
 - Serum creatinine $\leq 1,0$ mg / dl ($\leq 88,7$ micromol / l); of als serum creatinine $> 1,0$ mg / dl ($> 88,7$ micromol / l): de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is > 60 ml/min/1.73 m², berekend volgens de Modification of Diet in Renal Disease formule waarbij de voorspelde GFR (ml/min/1.73 m²) = $186 \times (\text{serum creatinine in mg / dl})^{-1.154} \times (\text{leeftijd in jaren}) - 0.203 \times (0.742 \text{ indien patiënt is vrouw}) \times (1.212 \text{ indien patiënt is zwart})$
- OPMERKING: als serum creatinine wordt gemeten in umol / L, herberekenen in mg / dl volgens de vergelijking: 1mg / dl = 88,7 umol / L) en gebruik in de formule.
- aspartaattransaminase (AST) / alaninetransaminase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
 - Alkaline fosfatase (AP) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
4. WHO performance 0, 1 of 2.
 5. ondetekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekend met allergische reacties op humaan plasma of plasma producten
2. Gelijktijdige ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening (bijvoorbeeld ongecontroleerde diabetes, infectie, hoge bloeddruk, pulmonaire ziekte).
- 3 Cardiale disfunctie, gedefinieerd als: myocard infarct in de laatste 6

maanden voorgaand aan de studie, instabiele angina pectoris, of instabiele hartritmestoornissen.

4. Zwangerschap of borstvoeding

5. IgA deficiëntie waarbij anti-IgA antistoffen zijn aangetoond

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-06-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humaan Apotransferrine 50 g/l
Generieke naam:	Humaan Apotransferrine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-001936-12-NL
CCMO	NL68157.018.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-03-2022
Datum resultaten gemeld:	17-03-2023

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

10-03-2023