

Farmacokinetisch gestuurde dosering van emicizumab in congenitale hemofilie A patiënten

Gepubliceerd: 24-06-2022 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515528-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair doel: Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of geïndividualiseerde farmacokinetisch gestuurde dosering non...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56007

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DosEmi

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

FVIII deficiëntie, Stollingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Emicizumab, Farmacokinetisch gestuurd doseren, Hemofilie A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is bloedingen, gedefinieerd als:

1, Deel van de patiënten zonder behandelde bloedingen (6 maanden

Bloedingsregistratie fase vs 6 maanden PK-gestuurde dosis fase)

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn gedefinieerd als:

1. Deel van de patiënten zonder behandelde bloedingen (12 maanden totaal van

klinische fase + bloedingsregistratie fase versus 12 maanden PK-gedoseerde

fase en dosis voortzetting fase)

2. Deel van de patiënten met spontane gewrichts of spierbloedingen (6 maanden

Bloedingsregistratie fase vs 6 maanden PK-gestuurde dosis fase

3. Deel van de patiënten met spontane gewricht- of spierbloedingen (12 maanden

totaal van klinische fase + bloedingsregistratie fase versus 12 maanden

PK-gedoseerde fase en dosis voortzetting fase)

3. Jaarlijkse bloedingspercentage (ABR) van behandelde bloedingen, waaronder

gewricht en sport-geïnduceerde bloedingen (6 maanden Bloedingsregistratie fase

vs 6 maanden PK-gestuurde dosis fase)

4. Jaarlijkse bloedingspercentage (ABR) van behandelde bloedingen, waaronder

gewricht en sport-geïnduceerde bloedingen (12 maanden totaal van klinische fase

+ bloedingsregistratie fase versus 12 maanden PK-gedoseerde fase en dosis

voortzetting fase)

5. Kosten effectiviteit vergelijking van 6 maanden conventionele dosering (bloedingsregistratie fase) en 6 maanden individuele PK-gedoseerde emicizumab (PK-gedoseerde fase)
6. Direct en indirecte medische kosten gedefinieerd als:
 - 6.1 Directe kosten: zijn de kosten in verbruik van emicizumab, eventuele FVIII en/of bypassing agents, geëxtraheerd uit het EPD op basis van uitgiftes van de apotheek. Deze data is erg betrouwbaar aangezien deze medicatie exclusief door de apotheek gedistribueerd worden in alle hemofilie behandelcentra.
 - 6.2 Indirecte kosten: zijn het aantal ziekenhuisbezoeken, bloedingsgerelateerde ziekenhuisopnames en/of niet-geplande operaties en aantal dagen dat iemand niet naar school kon gaan (voor patiënten en bij kinderen ook ouders).
7. Voorspelende werking van het MAP Bayesiaans model dat gebruikt wordt om de dosis aanpassingen te bepalen, gedefinieerd als het % patiënten binnen $\pm 20\%$ of target level van 20-39 $\mu\text{g/mL}$. Alle emicizumab plasma spiegels zullen bepaald worden in het laboratorium van het Universitair Medisch Centrum Utrecht gebruikmakend van een specifiek ontwikkelde LC-MS/MS
8. Gewrichtsstatus gemeten door lichamelijk onderzoek (Haemophilia Joint Health Score; HJHS), echografisch (indien aanwezig, volgens de HEAD US Score). en met biomarkers voor bot-en gewrichtsschade.
9. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gemeten met (EQ5D, PROMIS Physical Function of Mobility, PROMIS Pain Interference)
10. Evaluatie van pijn tijdens het prikken van emicizumab met de Visuele analoge Schaal (VAS).
11. Sportparticipatie (type, duur en frequentie) wordt gemeten middels

Modifiable Activities Questionnaire (MAQ).

12. Plasma stollingspotentieel gemeten met trombine generatie testen als een mogelijke read-out voor farmacodynamiek

13. Evaluatie van het aantal intraveneuze en subcutane injecties gerelateerd aan stollingsfactor per jaar.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie is een stollingsstoornis die wordt veroorzaakt door een tekort of het niet goed functioneren van stollingsfactor 8 (FVIII). Patiënten met ernstige hemofilie hebben last van spontane of door trauma uitgelokte bloedingen, voornamelijk in de gewrichten en spieren. Op langer termijn kan dit resulteren in invaliderende artropathie, verminderde kwaliteit van leven, verhoogd risico op hersenbloedingen en vroege dood.

De therapie van hemofilie is gericht op het voorkomen van bloedingen en daarmee artropathie. Decennia lang worden patiënten behandeld met intraveneuze toediening van FVIII concentraten om bloedingen te voorkomen (profylactisch) of incidenteel (on demand). Profylactische behandeling met FVIII concentraat is gebleken om zeer effectief te werken in het voorkomen van bloeding(en). Echter is de toediening zeer belastend voor de patiënt en of zijn ouders, omdat het 2 tot 6 keer per week zelf toegediend moet worden middels intraveneuze injecties. Deze toediening begint vaak al op jonge leeftijd als kinderen beginnen te kruipen.

Emicizumab is het eerste commercieel verkrijgbare non-factor vervangend middel wat subcutaan wordt toegediend. Het is een recombinant, gehumaniseerd, bispecifiek monoklonaal antilichaam dat het ontbrekende geactiveerd FVIII vervangt door FIXa en FX samen te brengen om hiermee de hemostase te herstellen in patiënten met hemofilie. Door de lange halfwaardetijd van 30 dagen wordt volstaan met ruimere toedieningsintervallen. Sinds 1 juli 2020 wordt emicizumab vergoed voor kinderen en volwassenen met hemofilie A.

De standaarddosering van farmaceut Roche is gebaseerd op lichaamsgewicht en resulteert in Ctrough levels van 50 µg/mL. Hier wordt geen rekening gehouden met inter-individuele verschillen. Gebaseerd op de resultaten van de fase I-III studies, PK/PD studies en onze eigen ervaring lijkt deze dosis onnodig hoog. Ons model laat zien dat Ctrough levels van 30 µg/mL even effectief, maar

minder kostbaar zijn in het voorkomen van bloedingen dan de conventionele standaard dosering. Wij verwachten dat geïndividualiseerde farmacokinetisch-gestuurde dosering van emicizumab, waarbij intensief gemonitord wordt op zowel klinische als laboratorium parameters, zal leiden tot significante reducties van zorgkosten en verbeterde kosten-effectiviteit zonder in te moeten leveren op beperking van het bleedingsrisico.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515528-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair doel:

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of geïndividualiseerde farmacokinetisch gestuurde dosering non-inferieur is aan conventionele dosering van emicizumab in het voorkomen van behandelde bloedingen

Secundaire doelen:

- Deel van patiënten zonder behandelde bloedingen (12 maanden voor vs. na interventie)
- Deel van patiënten zonder spontane gewrichts- of spierbloeding(e) (6 en 12 maanden voor vs. na interventie)
- Jaarlijkse bleedingspercentage (ABR) van behandelde bloedingen, waaronder gewricht en sport gerelateerde bloedingen (6 en 12 maanden voor en na de interventie)
- Vergelijken van kosten-effectiviteit van conventionele dosering met geïndividualiseerde farmacokinetisch-gestuurde dosering van emicizumab.
- Evalueren van de werkzaamheid van het farmacokinetisch model voor deze populatie
- Onderzoeken of de status van de gewrichten stabiel blijft nadat wordt overgegaan op lagere dosering emicizumab.
- Onderzoeken of de gerapporteerde kwaliteit van leven (HR-QoL) en sportparticipatie gelijk in patiënten die behandeld worden met conventionele versus PK-gestuurde dosering van emicizumab
- Onderzoeken of trombinegeneratie gebruikt kan worden als farmacodynamische biomarker om effectiviteit van de emicizumab behandeling te meten.
- Evalueren en monitoren van pijn tijdens toediening van emicizumab
- Evalueren van het cumulatief aantal injecties (subcutaan en/of intraveneus) gerelateerd aan coagulatiefactoren.

Onderzoeksopzet

De DosEmi studie is een multicentre, prospectieve, open-label, cross-over studie met ≥ 6 maanden follow-up gedurende conventionele dosering en 12 maanden follow-up tijdens PK-gestuurde dosering. Het is opgezet als non-inferiority trial die gepowerd is om een klinisch relevante 15% (absolute) afname aan te

tonen in patiënten zonder bloedingen tijdens follow-up periode. Het cross-over design is gekozen om rekening te houden met mogelijke variabele baseline waarden, die aan het begin van de behandeling kunnen plaatsvinden (bv. instabiele gewrichtsstatus).

Totale studieduur voor patiënten is 18 maanden. Het onderzoek is opgebouwd uit 3 fasen, zie protocol 3.2 (studie-design).

1. Bloedingsregistratie fase (6 maanden): studiedeelnemers blijven op hun conventionele dosis emicizumab en houden bloedingsregistraties bij.
2. PK-gestuurde dosis fase (6 maanden): afhankelijk van de emicizumab spiegels tijdens de conventionele dosering, zal een PK-profiel gegeneerd worden op basis van een gevalideerd maximum a posteriori Bayesiaans model. Patiënten worden gevolgd op bloedingen, gewrichtsstatus en kwaliteit van leven.
3. Dosis voortzetting fase (6 maanden): Tijdens de laatste fase blijven patiënten op dezelfde dosis die eerder in PK-gestuurde dosis fase is gegeneerd. Patiënten worden gevolgd op bloedingen, gewrichtsstatus en kwaliteit van leven.

Daarnaast zal er retrospectief gekeken worden naar bloedingsdata 6 maanden voor start aan de DosEmi studie op conventionele dosering emicizumab (geduid als klinische fase, zie sectie 3.2 figuur 2 in het onderzoeksprotocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit 12 maanden PK-gestuurde dosering van emicizumab met Ctrough streefwaarden van 30 µg/mL ($\pm 15\%$). Op basis van de emicizumab spiegels tijdens visit 1 zijn er drie mogelijkheden (zie sectie 3.2 figuur 2 in het onderzoeksprotocol):

Interventiegroep: 1. Indien de studiedeelnemer een emicizumab spiegel van ≥ 40 µg/mL heeft, zal de dosis wordt aangepast aan de hand van PK-gestuurde dosering van emicizumab met Ctrough streefwaarden van 30 µg/mL. Niet Interventie Groep: 2. Indien de studiedeelnemer een emicizumab spiegel van 25- 39 µg/mL zal er geen interventie plaats. De dosis wordt niet aangepast, studiedeelnemers zullen worden vervolgd conform de interventiegroep. 3. Indien de studiedeelnemer een emicizumab spiegel van < 25 µg/mL zal de dosis zal worden aangepast door hoofdbehandelaar. De patiënt wordt opgevolgd voor selective safety data collection (bloedingen). Patiënt valt uit de studie en wordt niet vervolgd in de studievisties.

Inschatting van belasting en risico

Studie specifieke belasting voor de studiedeelnemers zal bestaan uit:

- 1 of 2 studiespecifieke visits in het onderzoekscentrum (Visit 2 en mogelijk Visit 3; de andere visits vallen binnen de standaardzorg van hemofilie)
- Maandelijks contact met de onderzoeksarts/research verpleegkundige voor bloedingsregistratie
- Drie keer voltooien van een vragenlijst (34 vragen; 15min per visit)
- Bloed- en urine afname op Visit 1 of 2 en 4. Bloedafname hoeveelheden liggen voor alle leeftijden onder de maximale toegestane hoeveelheid voor alle

leeftijden.

- Tweemaal bepaling gewrichtsstatus doormiddel van HJHS en echo

Patiënten met hemofilie A zijn vanwege de therapie van de ziekte bekend met regelmatige bloedafname, bloedingsregistratie, HJHS en echo.

Gebaseerd op resultaten van fase I _II studies en onze eigen ervaring verwachten wij dat het verlagen van dosering van emicizumab naar een streefwaarde 30 µg/mL een verwaarloosbaar of zeer beperkt risico op bloedingsneiging met zich meebrengt. Mede daarom zullen studiedeelnemers frequent gescreend worden op bloedingen. Ook zijn er duidelijke regels gedefinieerd wanneer patiënten uit de studietrial worden gehaald (zie protocol 6.4.1.)

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Bevestigde diagnose van congenitale hemofilie A met baseline endogene FVIII waarde van $< 6\text{IU/mL}$
2. Leeftijd > 1 jaar bij inclusie
3. Voor een periode van tenminste 12 maanden voorafgaand aan inclusie behandeld zijn met de conventionele dosis emicizumab (6mg/kg/4 weeks , met variabele intervallen)
4. Goede controle van bloeding, gedefinieerd als zijnde:
4a: Geen spontane gewrichts/spierloedingen in de afgelopen 6 maanden EN
4b Maximaal twee behandelde (traumatische) bloedingen in de afgelopen 6 maanden.
5. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven.
Ofwel door de studiedeelnemer of ouders/voogd.
6. Bereid zijn om informatie over bloedingen te rapporteren
7. Bereid zijn om zich te houden aan het medicatie behandel-schema.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Verworven hemofilie A

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 05-09-2022
Aantal proefpersonen: 95
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Hemlibra
Generieke naam: Emicizumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-515528-35-00
EudraCT	EUCTR2021-004039-10-NL
CCMO	NL81112.041.22