

Een fase 1, prospectief, open-label dosisescalatie-onderzoek dat bestaat uit twee perioden en in vastgestelde volgorde naar de PK en veiligheid van BAX 826 (PSA-rFVIII) bij patiënten die eerder zijn behandeld met ernstige (FVIII <1%) hemofilie A. Protocolnummer: 291501

Gepubliceerd: 04-01-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

1. Het beoordelen van verdraagbaarheid en veiligheid van BAX 826 na één infuus bij PTP's met ernstige hemofilie A. 2. Het bepalen van de farmacokinetische (PK) parameters van BAX 826 vergeleken met ADVATE3. Het beoordelen van het effect van anti...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Plaatjesaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43447

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAX 826 Dosis Escalatie Veiligheid Studie

Aandoening

- Plaatjesaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hemophilia A; bloed ziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Baxter

Overige ondersteuning: Industry - Baxalta

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosis - escalatie, ernstige, Fase 1, Hemophilia A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire analyse

Bijwerkingen

Bijwerkingen (AE's) die zich voordoen tot 6 weken $\pm$ 4 dagen (bezoek 4) na infuus met BAX 826 en ADVATE (het aantal AE's [waaronder het aantal productgerelateerde ernstige en niet-ernstige AE's] en het aantal/deel van deelnemers) worden per behandeling samengevat.

Veiligheid en verdraagbaarheid

Vitale functies en klinische laboratoriumbeoordelingen worden per behandeling en cohort beschrijvend samengevat bij elke geplande beoordeling en voor de overeenkomstige wijziging ten opzichte van baseline. Tabellen voor verschuiving worden ook gepresenteerd voor klinische laboratoriumbeoordelingen per behandeling en cohort bij elke geplande beoordeling.

Immunogeniciteit

Het aantal en aandeel deelnemers wordt samengevat per behandeling om het volgende te ontwikkelen: FVIII-remmende antilichamen (Nijmegen-assay), aan BAX

826 (IgG en IgM) bindende antilichamen, totaal aantal FVIII (IgG en IgM)

bindende antilichamen, anti-PSA antilichamen (IgG en IgM), anti-CHO

antilichamen en anti-HAMA antilichamen.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

Farmacokinetische parameters worden berekend met niet-compartmentele methodes

en worden per behandeling beschrijvend samengevat: AUC0-*, t_{1/2}, *z, MRT, CL,

IR, V_{ss}, C_{max}, t_{max}, AUC0-laatste en onvolledige AUC's ([AUC0-72u] en

[AUC0-168u] alleen voor BAX 826).

De ratio's van t_{1/2}, MRT en CL tussen de 2 behandelperiodes worden voor elke

deelnemer berekend en beschrijvend samengevat per cohort.

Log*getransformeerde PK-parameters AUC0-*, AUC0-72u, C_{max}, t_{1/2}, MRT en CL

worden geanalyseerd per cohort voor vergelijking van behandeling aan de hand

van een lineair model met gemengde effecten, waarbij behandeling een vast

effect en de deelnemer een willekeurig effect is.

Plots van individuele en geometrische gemiddelde en mediane PK-parameters

AUC0-*, AUC0-laatste en C_{max} versus dosis (zowel lineair als op log-schaal)

worden gepresenteerd, indien relevant. De evenredigheid van de dosis aan de

PK-parameters AUC0-*, AUC0-laatste en C_{max} voor BAX 826, voor het toegediende

dosisbereik, wordt bestudeerd met behulp van het power-model.

Verkennde analyse

Gegevens van de trombineproductietest worden beoordeeld om het effect van de

toediening van BAX 826 op globale hemostase te bepalen. De beoordelingen worden

beschrijvend samengevat per behandeling bij elke geplande beoordeling.

De correlatie tussen pre-infuus VWF-antigeen en BAX 826 t_{1/2} wordt beoordeeld met behulp van toepasselijke spreidingsdiagrammen en correlatiecoëfficiënten.

De ratio van pre-infuus VWF-antigeenconcentraties tussen de 2 behandelperiodes wordt berekend voor elke deelnemer en beschrijvende statistieken worden voorbereid voor de ratio's per cohort.

Tussentijdse veiligheidbeoordelingen

Er is geen andere geplande tussentijdse analyse dan een beoordeling door de SRC van de veiligheid en van PK-gegevens.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek is een fase 1 prospectief, open-label, voor het eerst bij mensen uitgevoerd, uit 2 periodes en vaste volgorde bestaand dosisescalatieonderzoek bij eerder behandelde patiënten (mannelijke deelnemers) met ernstige hemofilie A (FVIII-niveaus <1%) voor het beoordelen van de veiligheid en PK-parameters van één dosis BAX 826 vergeleken met één dosis ADVATE.

De doelpopulatie bestaat uit 30 evalueerbare, volwassen, mannelijke PTP's met ernstige hemofilie A (FVIII <1%). Om dit aantal evalueerbare deelnemers te bereiken wordt verwacht dat er ongeveer 40 deelnemers worden ingeschreven. Alle in aanmerking komende, ingeschreven deelnemers ontvangen experimenteel product, tenzij ze het onderzoek vroegtijdig verlaten. Evalueerbare deelnemers zijn deelnemers die tenminste 1 BAX 826-infuus hebben gekregen en die kunnen worden geëvalueerd op PK voor het BAX 826-infuus.

Deelnemers moeten hun standaardbehandeling blijven volgen (tijdens de screenings- en vervolgperiode na de PK-beoordeling) en moeten een medicatievrije periode van minimaal 4 dagen (96 uur) ondergaan vóór het eerste ADVATE-infuus. Evenzo moeten deelnemers teruggaan naar hun standaardbehandeling indien ze een bloedingsepisode hebben en dan een medicatievrije periode van minimaal 4 dagen (96 uur) ondergaan voordat het toepasselijk onderzoeksregime wordt herhaald.

Doel van het onderzoek

1. Het beoordelen van verdraagbaarheid en veiligheid van BAX 826 na één infuus bij PTP's met ernstige hemofilie A
2. Het bepalen van de farmacokinetische (PK) parameters van BAX 826 vergeleken met ADVATE
3. Het beoordelen van het effect van anti-PSA antilichamen op PK-parameters

Onderzoeksopzet

fase 1. open-label onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek heeft 3 afzonderlijke cohorten die elk bestaan uit 10 evalueerbare deelnemers: -Cohort 1: In aanmerking komende deelnemers krijgen een infuus met 25 ± 3 IU/kg ADVATE. Na het ADVATE-infuus ondergaan deelnemers een medicatievrije periode van minimaal 4 dagen (96 uur), die een 3-daagse PK-beoordeling omvat. Na de medicatievrije periode krijgen deelnemers één dosis BAX 826, gelijk aan de ADVATE-dosis die ze hebben ontvangen, gevolgd door een 7-daagse PK-beoordeling. -Cohort 2: Nadat de gegevens uit cohort 1 zijn bekeken en na goedkeuring door het interne Comité inzake veiligheid (SRC) van Baxalta, krijgt cohort 2 een infuus van 50 ± 5 IU/kg ADVATE. Na het ADVATE-infuus ondergaan deelnemers een medicatievrije periode van minimaal 4 dagen (96 uur), die een 3-daagse PK-beoordeling omvat. Na de medicatievrije periode krijgen deelnemers één dosis BAX 826, gelijk aan de ADVATE-dosis die ze hebben ontvangen, gevolgd door een 7-daagse PK-beoordeling. -Cohort 3: Nadat de gegevens uit cohort 2 zijn bekeken en na goedkeuring door het interne Comité inzake veiligheid (SRC) van Baxalta, ontvangt cohort 3 een infuus van 75 ± 5 IU/kg ADVATE. Na het ADVATE-infuus ondergaan deelnemers een medicatievrije periode van minimaal 4 dagen (96 uur), welke een 3-daagse PK-beoordeling omvat. Na de medicatievrije periode krijgen deelnemers één dosis BAX 826, gelijk aan de ADVATE-dosis die ze hebben ontvangen, gevolgd door een 7-daagse PK-beoordeling. In cohort 1 wordt de dosis BAX 826 (25 IU/kg) die voor het eerst aan mensen wordt gegeven, toegediend aan de eerste 3 deelnemers op gespreide momenten met een minimale interval van 24 uur. De veiligheid van deze 3 deelnemers wordt beoordeeld gedurende een observatie van minimaal 24 uur in het ziekenhuis. Overige deelnemers in cohort 1 krijgen alleen een infuus met BAX 826 toegediend zodra het SRC heeft bevestigd dat er geen acute reacties na het infuus of veiligheidsproblemen waren bij de eerste 3 deelnemers. Deelnemers moeten in het onderzoekscentrum blijven gedurende 12 uur na het infuus, waarna ze kunnen weggaan en de volgende dag terug kunnen komen voor de 24-uurs PK-bemonstering. Deelnemers kunnen worden gescreend voor de volgende cohort voorafgaand aan de definitieve goedkeuring door de SRC, maar de dosering voor de volgende cohort mag niet beginnen totdat de SRC goedkeuring heeft verleend.

Inschatting van belasting en risico

Een immunologisch risicobeoordeling bleek dat het risico van hemofilie A patiënten zonder geschiedenis van neutraliserende antilichamen tegen FVIII (de patiëntenpopulatie van de fase 1 studie) te ontwikkelen of te stimuleren anti - PSA- antilichamen 2,8 na een enkele dosis BAX 826 wordt beschouwd als laag. Bovendien overvloedige en opvallende gegevens uit in vivo diersmodellen en klinische studies suggereren dat anti - 2,8 PSA- antilichamen niet pathogeen. De resultaten van de niet-klinische veiligheid studies gaven aan dat er een hoog veiligheidsniveau marges vergeleken met een verwachte maximale klinische dosering van 75 IE / kg (8 of 10 maal apen en ratten respectievelijk) en daardoor de veiligheid wordt voldoende geacht ondersteuning van de toegang tot klinische ontwikkeling bij de mens. Factor VIII profylaxe is aangetoond hemarthroses en andere bloeden te verminderen episodes bij patiënten met ernstige hemofilie A.

Zie paragraaf 6.5 van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Baxter

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

Wetenschappelijk

Baxter

Industriestrasse 67
Vienna A-1221
AT

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. Eerder behandelde mannelijke deelnemers van 18 tot en met 65 jaar bij screening
2. Eerdere diagnose van ernstige hemofilie A (FVIII-niveau <1%) of bevestigd door het centraal laboratorium bij screening.
3. Eerder behandeld met FVIII-concentraten gedurende *150 gedocumenteerde dagen van blootstelling (ED's).
4. Karnofsky-prestatiescore van *60.
5. Humaan immunodeficiëntievirus negatief (hiv-); of hiv+ met stabiele ziekte en differentiatiecluster 4 (CD4+) telling *200 cellens/mm³, bevestigd door het centraal laboratorium bij screening
6. Hepatitis C-virus negatief (HCV-) volgens tests voor antilichamen of polymerase-kettingreactie (PCR), bevestigd door het centraal laboratorium bij screening; of HCV+ met chronisch stabiele hepatitis, beoordeeld door de onderzoeker
7. Zijn in staat om te begrijpen en hebben schriftelijke geïnformeerde toestemming verleend en ondertekend op een toestemmingsformulier (ICF) dat is goedgekeurd door een ethische commissie (EC)
8. Hebben schriftelijke toestemming verleend voor gebruik en bekendmaking van beschermde gezondheidsinformatie
9. Stemmen ermee in het onderzoeksschema te volgen en terug te komen voor de noodzakelijke beoordelingen
10. Zijn bereid en in staat zijn om aan de protocolvereisten te voldoen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aantoonbare FVIII-remmer bij screening, met een titer van *0,6 Bethesda-eenheden (BU) (Nijmegen-modificatie van Bethesda-test), vastgesteld in het centraal laboratorium

2. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van FVIII-remmers met een titer $\geq 0,4$ BU (met gebruik van de Nijmegen-modificatie van Bethesda-test of $\geq 0,6$ met Bethesda-test) op een willekeurig moment vóór de screening
3. Bekende klinische overgevoeligheid voor muis- of hamstereiwitten of voor PSA
4. Geplande electieve chirurgische ingreep tijdens onderzoeksdeelname
5. Ernstige chronische leverstoornis (gedefinieerd als ≥ 5 x normale bovengrens [ULN] alanine-aminotransferase [ALT] of een internationaal genormaliseerde ratio [INR] $> 1,5$)
6. Ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine $> 2,0$ mg/dl)
7. Deelnemer krijgt momenteel andere PSA-ylateerde geneesmiddelen, heeft deze onlangs (minder dan 3 maanden vóór onderzoeksdeelname) ontvangen of is ingepland om deze tijdens het onderzoek te ontvangen.
8. Deelnemer heeft een ander experimenteel geneesmiddel ontvangen binnen 30 dagen vóór deelname aan het onderzoek en/of is ingepland om tijdens het onderzoek aanvullend experimenteel geneesmiddel te ontvangen in het kader van een ander experimenteel geneesmiddelenonderzoek
9. Diagnose van erfelijk of verworven hemostatisch defect anders dan hemofilie A
10. Deelnemer ontvangt momenteel of is ingepland om tijdens het onderzoek een systemisch immunomodulerend geneesmiddel (bijv. corticosteroïde in een dosis equivalent aan meer hydrocortison dan 10 mg/dag of γ -interferon) te ontvangen, anders dan anti-retrovirale chemotherapie
11. Deelnemer heeft een klinisch significante medische, psychische of cognitieve ziekte of een recreatief drugs-/alcoholgebruik dat, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid of naleving van de deelnemer tijdens het onderzoek in het gedrang zou brengen
12. De deelnemer is een familielid of medewerker van de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-08-2016

Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ADVATE
Generieke naam: Octocog Alfa (humane stollings factor)
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BAX 826
Generieke naam: PSA-rFVIII

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2015-004079-60-NL
CCMO	NL55816.078.15