

# Prospectieve, open-label, multicentrum fase 3b studie naar de effectiviteit en veiligheid van individueel aangepaste profylaxe met Human-cl rhFVIII in eerder behandelde volwassen patiënten met ernstige hemofilie A

Gepubliceerd: 04-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling • Vergelijking van de op jaarbasis berekende bloedingsfrequentie van individueel aangepaste profylaxe met de historische bloedingsfrequentie waargenomen bij patiënten die een on-demand behandeling ontvingen met Human-cl rhFVIII...

|                             |                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44091

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Fase 3b studie met human- cl rhFVIII in patiënten met ernstige hemofilie A

### Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

### Synoniemen aandoening

bloederziekte, hemofilie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Octapharma AG

**Overige ondersteuning:** Octapharma AG

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Fase 3b, hemofilie A, human- cl rhFVIII, open-label

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Daling van 50% van de jaarlijkse totale bloedingsfrequentie waargenomen in de GENA-01 studie (58,1 totale bloedingen per patiënt per jaar) tijdens individueel aangepaste profylaxe.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Daling van 50% van de jaarlijkse spontane bloedingsfrequentie waargenomen in de GENA-01 studie (38,5 spontane bloedingen per patiënt per jaar) tijdens individueel aangepaste profylaxe.
2. Daling met 50% van de jaarlijkse bloedingsfrequentie waargenomen in GENA-01 bij patiënten met 2x/week profylaxe of minder.
3. Mediane profylactische doseringsintervallen tijdens individueel aangepaste profylaxe.
4. Veiligheid en verdraagbaarheid van Humaan-cl rhFVIII door het monitoren van bijwerkingen tijdens de studie

Aanvullende eindpunten

1. Beschrijvende effectiviteit van Human-cl rhFVIII in de behandeling van doorbraak BEs
2. Beschrijvende effectiviteit van Human-cl rhFVIII in chirurgische profylaxe
3. Correlatie tussen VWF antigeen concentratie en halfwaardetijd van Humaan-cl rhFVIII
4. Correlatie tussen ABO bloed typen en en halfwaardetijd van Humaan-cl rhFVIII
5. Humaan-cl rhFVIII consumptiedata (FVIII IU/kg per maand per patiënt) tijdens individueel aangepaste profylaxe

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden coagulatie aandoening waarbij betrokken mannen geen functioneel stollingsfactor VIII (FVIII) in voldoende hoeveelheden produceren om bevredigende hemostase te bereiken, wat leidt tot hemorragische diathese. De meest bloedingen komen voor in gewrichten en spieren van de patiënt. Zonder adequate behandeling, leiden herhaalde hemartrose en hematomen tot complicaties op lange termijn met een ernstige handicap. Andere bloedingsplaatsen, hoewel minder frequent, maar ernstiger zijn het centrale zenuwstelsel, de urinewegen of het maagdarmkanaal, de ogen en de retroperitoneum. Bovendien hebben patiënten met hemofilie A een hoog risico op grote en levensbedreigende bloedingen ook na kleine chirurgische ingrepen zoals tandextracties.

De optimale behandeling van hemofilie A is vervangen van FVIII door gebruik van FVIII concentraat hetzij verkregen door fractionering van humaan plasma of geproduceerd door recombinant DNA technologie. Human-cl rhFVIII is a recombinant human factor VIII concentraat dat ontwikkeld is door Octapharma. In tegenstelling tot andere beschikbare recombinant FVIII concentraten in Europa, die in hamster cellen tot expressie worden gebracht, wordt Human-cl rhFVIII in een menselijke cellijn tot expressie gebracht.

Human-cl rhFVIII is een vierde generatie recombinante humane factor VIII (rhFVIII) concentraat ontwikkeld door Octapharma voor de bestrijding en preventie van bloedingen en voor chirurgische profylaxe bij patiënten met

hemofilie.

Human-cl rhFVII ( product naam Nuwiq.® ) werd in juli 2014 in Europa goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau voor de behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie) in alle leeftijdsgroepen. In Canada en Australie is het ook goedgekeurd en op het moment wordt het in behandeling bij andere gezondheids autoriteiten in andere landen ( zoals FDA). De huidige studie dient ervoor om meer data te verzamelen over Human-cl rhFVIII door het evalueren van de benadering van individuele profylactische behandeling, gebaseerd op individuele PK metingen met Human-cl rhFVIII

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling

- Vergelijking van de op jaarbasis berekende bloedingsfrequentie van individueel aangepaste profylaxe met de historische bloedingsfrequentie waargenomen bij patiënten die een on-demand behandeling ontvingen met Human-cl rhFVIII in studie GENA-01

Secundaire doelstellingen

1. Vergelijking van de op jaarbasis berekende spontane bloedingsfrequentie van individueel aangepaste profylaxe met de historische bloedingsfrequentie waargenomen bij patiënten die een on-demand behandeling ontvingen met Humaan-cl rhFVIII
2. Vergelijking van de op jaarbasis berekende totale bloedingsfrequentie bij patiënten met 2x /week (of minder) profylaxe met de historische bloedingsfrequentie waargenomen bij patiënten die een on-demand behandeling kregen met Human-cl rhFVIII
3. Bepaling van het mediane profylactische doseringsinterval
4. Bepalen van de PK van Humaan-cl rhFVIII wat betreft FVIII:C
5. Bepaling van de veiligheid van Human-cl rhFVIII

Andere doelstellingen

1. Beoordeling van de klinische effectiviteit van Human-cl rhFVIII in de behandeling van doorbraakbloedingsepisoden (breakthrough bleeding episodes - BEs)
2. Beoordeling van de klinische effectiviteit van Human-cl rhFVIII als operatieve profylaxe
3. Beoordeling van de correlatie van VWF antigeen concentratie en halfwaardetijd van Human-cl rhFVIII
4. Beoordeling van de correlatie tussen ABO bloed typen en halfwaardetijd van Human-cl rhFVIII
5. Bepaling van Human-cl rhFVIII consumptiedata ( verkennend)

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een prospectieve, open-label, multicentrum fase 3b studie naar de werkzaamheid en veiligheid van gepersonaliseerde profylaxe met Human-cl rhFVIII in eerder behandelde volwassen patiënten met ernstige hemofilie A

De studie bestaat uit 3 fases, de PK evaluatie fase, de profylactische behandeling-fase I en de profylactische behandeling-fase II.

- De PK evaluatie fase duurt 72 uur (3 dagen)
- Het doel van de de profylactische behandeling-fase I , die 1-3 maanden duurt, is om patiënten om de dag of 3x per week profylactisch te behandelen met een dosis van 30-40 IE/kg ( lichaamsgewicht) totdat de individuele PK data geanalyseerd zijn en besproken zijn met de onderzoeker.
- In de profylactische behandeling-fase II, worden patiënten gedurende 6 maanden profylactisch behandeld. De aanbevolen profylactische doses en doseringsintervallen worden door de Sponsor voor elke patiënt apart bepaald op basis van de analyse van individuele PK-data verkregen tijdens het initiële PK bezoek door middel van het one-stage assay en na overleg van de onderzoeker.

De studie duur voor iedere patiënt zal ongeveer 7-9 maanden zijn en de totale studie duur zal ongeveer 2 jaar zijn.

De studie wordt gestopt als er meer dan 3 patiënten een neutralisatie antistof ( remmer) ontwikkelen tegen Human-cl rhFVIII

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Human-cl rhFVIII is een van een humane cellijn afgeleid recombinant FVIII concentraat voor intraveneus gebruik. Flacons bevatten 250, 500, 1000 of 2000 internationale eenheden (IE) van gevriesdroogd FVIII concentraat, elk te reconstitueren in 2,5 ml water voor injecties. Human-cl rhFVIII dient intraveneus te worden geïnjecteerd door middel van een bolusinjectie met een maximale snelheid van 4 ml/min. Continue infusie is verboden. Dosering van het IMP: Initiële PK evaluatie (72 uur):  $60 \pm 5$  IU FVIII/kg, ( volgens gelabelde dosering) Profylactische behandeling - Fase I (1-3 maanden): Patiënten zullen om de dag of 3 x /week met een dosis van 30-40 IE/kg lichaamsgewicht profylactisch behandeld worden gedurende 1-3 maanden totdat de PK-data geanalyseerd zijn en met de onderzoeker zijn besproken. Dosisescalaties zijn toegestaan in geval onvoldoende frequentie en ernst van doorbraakbloedingen volgens de standaard klinische zorg van de instelling. Profylactische behandeling - Fase II (6 maanden): Patiënten worden profylactisch behandeld gedurende 6 maanden. De aanbevolen profylactische doses en doseringsintervallen worden door de Sponsor voor elke patiënt apart bepaald op basis van de analyse van individuele PK-data verkregen tijdens het initiële PK bezoek door middel van het one-stage assay en na overleg van de onderzoeker. Op basis van een geschikt PK model worden verscheidene doseringsintervallen (meestal 12-urige intervallen) en overeenkomstige doses (in IE/kg) berekend, die hypothetisch leiden tot FVIII:C plasmaconcentraties van ten minste 0,01 IE/ml aan het einde van het respectievelijke injectie interval. Het doel is het maximale regelmatige profylactische doseringsinterval te gebruiken dat bereikt kan worden met een maximale dosis van bij voorkeur niet meer dan 65 IE/kg en die een dalspiegel onderhoudt van  $\geq 0,01$

IE/ml.

## **Inschatting van belasting en risico**

Deelname aan dit onderzoek kan tot 7-9 maanden duren en dit kan tot 9 bezoeken aan het onderzoekscentrum inhouden.

De patiënt heeft ook telefoon contact met het onderzoekspersoneel tussen de bezoeken door.

Tijdens de verschillende visites worden de volgende procedures gedaan:

- 1x Controle van inclusie- / exclusiecriteria
- 1x Documentatie van medische voorgeschiedenis, alsmede andere medicatie die de patiënt gebruikt
- 4x Meting van vitale functies
- 2x Lengte en lichaamsgewicht meting
- 2x Lichamelijk onderzoek inclusief controle gewrichten
- 8x Bloedafname
- 6x patiëntdagboek doornemen
- 4x Documentatie van bijwerkingen en veranderingen in uw andere medicatie infusie onderzoeksmiddel dosering en overleg op persoonlijke basis

Het algemene risico in verband met allerlei soorten factor VIII concentraten (recombinant of uit humaan bloed gemaakt) is de mogelijke ontwikkeling van remmende antilichamen ('remmers') tegen factor FVIII. Dit zijn eiwitten die het lichaam maakt die verhinderen dat het per infuus toegediende factor VIII goed werkt. Remmers kunnen het effect van de factor VIII behandeling verkleinen. Klinische onderzoeken die uitgevoerd zijn met Human-cl rhFVIII lijken erop te wijzen dat het risico op ontwikkeling van remmers van Human-cl rhFVIII niet hoger is dan met andere VIII concentraten.

In zeldzame gevallen, kunnen, net als met andere factor VIII concentraten, allergische reacties optreden op Human-cl rhFVIII. De symptomen kunnen variëren van branden en steken op de injectieplaats, zwellingen, koorts, rillingen, misselijkheid, braken, opvliegers, uitslag, netelroos, hoofdpijn, lage bloeddruk, moeheid, rusteloosheid, snellere hartslag, tintelen en piepende ademhaling, druk op de borst en kortademigheid. In zeer zeldzame gevallen kan een ernstige allergische reactie optreden.

De volgende bijwerkingen (adverse drug reactions, ADR) werden gezien bij 135 patiënten (eerder behandeld met factor VIII) die deelnamen aan klinische onderzoeken met Human-cl rh FVIII: tintelingen (paresthesieën), hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, rugpijn, ontsteking van de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, niet-neutraliserend anti factor VIII antilichaam. Al deze bijwerkingen traden slechts eenmaal op.

Wanneer bloed wordt afgenomen, kan er pijn zijn, een bloeditstorting ter plaatse van de injectie, licht in het hoofd voelen, flauwvallen, littekenvorming en in zeldzame gevallen infecties .

Wanneer bloeddruk wordt gemeten, kan het manchet in de arm knijpen en dit kan irritatie veroorzaken.

Bij een intraveneuze (IV) injectie, wordt een naald die is bevestigd op een slangetje en injectiespuit in een ader gebracht. Dit kan pijn doen en een bloeding, verkleuring van de huid rond de injectieplaats, infectie en klontering veroorzaken.

Er kunnen ook nog andere onbekende risico's bestaan, anders dan bovenstaande die we niet kunnen voorspellen. Zoals met elk nieuw geneesmiddel, dient er extra opgepast te worden om mogelijke onverwachte medische problemen of bijwerkingen te signaleren.

Zie ook SpC en patiënten informatie

## Contactpersonen

### Publiek

Octapharma AG

Seidenstrasse 2  
Lachen 8853  
CH

### Wetenschappelijk

Octapharma AG

Seidenstrasse 2  
Lachen 8853  
CH

## 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)

- (a) Ernstige hemofilie A (FVIII:C <1%) volgens de medische voorgeschiedenis
- (b) Mannelijke patiënten van 18 jaar of ouder
- (c) Voorgaande behandeling met een FVIII concentraat (normale profylaxe met goede naleving of on-demand behandeling) gedurende ten minste 150 EDs.
- (d) Goede documentatie wat betreft dosering en bloedingsfrequentie in de 6 maanden voorafgaande aan de aanvang van het onderzoek.
- (e) Immunocompetentie (CD4+ telling > 200 $\mu$ L)
- (f) Vrijwillig gegeven schriftelijke geïnformeerde toestemming

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (a) Een coagulatiestoornis anders dan hemofilie A
- (b) Huidige of voorgaande FVIII remmer activiteit ( $\geq 0,6$  BU) volgens de medische voorgeschiedenis.
- (c) Ernstige lever- of nierziekte (ALT en AST spiegels > 5 maal zo hoog als de bovengrens van normaal, creatinine > 120  $\mu$ mol/l)
- (d) Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddelpaak (IMP) met uitzondering van FVIII IMP in de 14 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek

## Onderzoekopzet

### Opzet

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



## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 19-09-2016  
Aantal proefpersonen: 3  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Nuwiq  
Generieke naam: Human-cl rhFVIII

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-08-2015  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-11-2015  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 18-02-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-03-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 15-04-2016  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Datum:              | 25-05-2016                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 13-03-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 05-04-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |

## 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            | EUCTR2014-002986-30-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02256917            |
| CCMO               | NL53759.042.15         |