

Een fase 1/2-onderzoek naar de dosis-respons in de farmacodynamiek en veiligheid van protrombinecomplexconcentraat Cofact bij gezonde vrijwilligers onder anticoagulatie van vitamine K-antagonisten

Gepubliceerd: 30-09-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

In dit onderzoek onderzoeken wij de farmacodynamiek van het middel Cofact waarbij de Cofact die gebruikt gaat worden in dit onderzoek een aangepaste versie is van het al bestaande middel Cofact. Het effect op de fysiologische functies zal worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51966

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dosisrespons bij PD en veiligheid van Cofact onder VKA-anticoagulatie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

bloedstolling, bloedstollingsfactoren

Aandoening

Treatment of bleeding and perioperative prophylaxis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prothya Biosolutions BV

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cofact, Farmacodynamiek, Gezonde vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vaststellen van een dosis-responsrelatie vast voor Cofact bij omkering van vitamine K-antagonisten (VKA) met betrekking tot trombinevorming bij proefpersonen die anticoagulantia kregen met acenocoumarol therapie

Secundaire uitkomstmaten

Kinetiek van trombinegeneratie

Beoordeling van globale stollingsparameters gedurende 14 dagen

Om de effecten van Cofact te evalueren bij gezonde proefpersonen die acenocoumarol krijgen op biomarkers die een afspiegeling zijn van stollingsactivering

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van Cofact te beoordelen bij gezonde

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cofact is een bestaande middel dat gebruikt wordt bij de behandeling van bloedstollingsproblemen.

Cofact is al op de markt sinds 1997, en is toegediend aan meer dan 250.000 patiënten. Cofact bevat 4 humane stollingsfactoren (Factoren II, VII, IX, en X), en wordt voornamelijk toegediend als een omkeertherapie wanneer patiënten te veel antistollingsmiddelen hebben ingenomen. Antistollingsmiddelen verminderen de mogelijkheid van bloed om stolsels te vormen, en deze worden gegeven na, bijvoorbeeld, een hartaanval of bloedstolsel in de longen (longembolie). Als een patiënt een overdosis heeft gekregen van antistollingsmiddelen, wat zorgt voor een hoger risico op bloedingen, dan kan Cofact gegeven om dit effect teniet te doen.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken wij de farmacodynamiek van het middel Cofact waarbij de Cofact die gebruikt gaat worden in dit onderzoek een aangepaste versie is van het al bestaande middel Cofact. Het effect op de fysiologische functies zal worden bekeken door enkele laboratoriumtests te meten. Ook onderzoeken wij hoe veilig het middel Cofact is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken. Daarnaast kijken we naar het effect van Cofact op bloedstollingsfactoren in de vrijwilliger zijn bloed.

Deelnemers aan het onderzoek krijgen eerst het medicijn acenocoumarol gedurende 10 dagen. Acenocoumarol is een bloedverdunner, en vermindert de bloedstolling. Zo kan gekeken worden of Cofact de bloedstolling normaliseert.

Om de effecten van Cofact op de bloedstolling te controleren, wordt traditioneel de zogenaamde INR-waarde van bloed gemeten. In deze studie zullen we ook onderzoeken of een andere bloedtest (de zogenaamde TGA test) een nauwkeuriger waarde van bloedstolling zal opleveren dan de INR-waarde. Een meer nauwkeurige test om de normalisatie van bloedstolling te bepalen, kan mogelijk complicaties voorkomen in patiënten die behandeld worden met Cofact.

De effecten van Cofact vergelijken we met de effecten van een placebo.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek duurt van de keuring tot en met de nacontrole maximaal 9 weken.

Voor het onderzoek is het noodzakelijk dat de vrijwilliger 1 kort verblijf in het onderzoekscentrum heeft op dag -11 tot dag -10, gevolgd door 1 kort bezoek op dag -5 of dag -4, en 1 verblijf in het onderzoekscentrum voor 1 periode van 5 dagen (Dag -2 tot Dag 4 voor 5 nachten). Dit wordt gevolgd door 2 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum op dag 6 en dag 8, of dag 7 en dag 9 (bij binnenkomst in het onderzoekscentrum op Dag 11, wordt u gevraagd welke optie u kiest). Het laatste bezoek (nacontrole) in het onderzoek is op dag 15 $\pm$ 1 na dag 1 (dag 1 is de dag waarop de vrijwilliger Cofact krijgt).

Acenocoumarol

Terwijl de vrijwilliger in het onderzoekscentrum is, krijgt hij acenocoumarol als tabletten via de mond met 240 milliliter (ml) (kraan) water.

De vrijwilliger zal acenocoumarol een aantal dagen zelf thuis innemen (vanaf de avond op Dag -10 t/m de avond van Dag -3).

Terwijl de vrijwilliger thuis is moet men dagelijks (*s ochtends rond 8.00 uur) de bloedstollingswaarden (INR) meten. De gemeten waarden moeten voor 10 uur *s ochtends doorgegeven worden aan het onderzoekscentrum. De medewerkers van het onderzoekscentrum nemen elke dag vóór 18.00 uur contact met de vrijwilliger op en vertellen welke dosis acenocoumarol die avond ingenomen moet worden op basis van de INR metingen van deze dag.

Cofact

De vrijwilliger krijgt Cofact of placebo (placebo alleen voor Deel A) als een intraveneus infuus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Behandelingsgroep | Dag | Behandeling(1) | Hoe vaak 1 | -10 to -1 | Acenocoumarol(1) | éénmaal daags | 1 | Cofact 12.5 IU/kg(2) | éénmaal 2 | -10 to -1 | Acenocoumarol(1) | éénmaal daags | 1 | Cofact 25 IU/kg(2) | éénmaal 3 | -10 to -1 | Acenocoumarol(2) | éénmaal daags | 1 | Placebo | éénmaal 1 De acenocoumarol dosis hangt af van de vrijwilliger zijn INR waarde van die dag. De eerste dag is de dosis 6 mg, de tweede dag is de dosis 4 mg en de derde dag is de dosis 2 mg. 2 Dit betekent dat de dosis van Cofact per 1 kg lichaamsgewicht gegeven zal worden. De hoeveelheid die de vrijwilliger krijgt hangt dus af van hoeveel hij weegt. Deel B: Behandelingsgroep | Dag | Behandeling(1) | Hoe vaak 1 | -10 to -1 | Acenocoumarol(2) | éénmaal daags | 1 | Cofact 12.5 IU/kg(3) | éénmaal 1 De dosis van Cofact zal afhangen van de resultaten van Deel A. De vrijwilliger krijgt van te voren te horen wat de dosis is die hij gaat krijgen. 2 De acenocoumarol dosis hangt af van de vrijwilliger zijn INR waarde van die dag. De eerste dag is de dosis 6 mg, de tweede dag is de dosis 4 mg en de derde dag is de dosis 2 mg. 3 Dit betekent dat de dosis van Cofact per 1 kg lichaamsgewicht gegeven zal worden. De hoeveelheid die de vrijwilliger krijgt hangt dus af van hoeveel hij weegt.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen:

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

Cofact

Cofact wordt al gebruikt bij de behandeling van bloedstollingsproblemen, maar is, gemaakt met het nieuwe productieproces, nog niet aan mensen gegeven. De volgende bijwerkingen zijn vaak waargenomen (bij 1 van de 10 mensen of meer):

- Trombo-embolische complicaties (bloedstolsel in een ader).
- Hoofdpijn.
- Verhoogde lichaamstemperatuur.

De volgende bijwerkingen zijn soms waargenomen (minder dan bij 1 van de 100 mensen):

- Overgevoeligheid of allergische reacties.

Bijwerkingen van Acenocoumarol

De belangrijkste bijwerking van acenocoumarol is bloeding. Hoewel het risico op ernstige bloedingen laag is, moet de vrijwilliger zich bewust zijn van mogelijke problemen. Het risico op bloedingen is hoger bij oudere patiënten met een reeds bestaande aandoening, die niet in dit onderzoek zullen worden toegelaten. In dit onderzoek testen we de vrijwilliger zijn INR dagelijks, en hierdoor zal de verantwoordelijke arts op de hoogte worden gebracht als uw risico op bloedingen toeneemt tijdens de eerste 10 dagen van het onderzoek, terwijl de vrijwilliger acenocoumarol gebruikt.

Andere bijwerkingen die zijn gemeld wanneer patiënten acenocoumarol hebben gebruikt, zijn:

- Overgevoeligheid (bijv. netelroos/galbulten, huiduitslag, dermatitis [ontsteking van de huid] en koorts)
- Verminderde eetlust
- Misselijkheid
- Braken
- Haaruitval
- Vasculitis (ontsteking van bloedvaten)
- Lever letsel
- Huidnecrose (huiddood)

Mogelijke ongemakken

Bloedafname

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule (een slangetje in een ader in de arm) kan soms leiden tot ontsteking, zwelling, verharding van de ader, of bloedstolling en bloeding (blauwe plekken) rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Alles bij elkaar nemen we ongeveer 500 milliliter (ml) bloed bij de vrijwilliger af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. Als de onderzoeker dit nodig vindt om de veiligheid van de deelnemer te kunnen waarborgen, kunnen extra monsters worden genomen voor eventueel aanvullende testen. Als dit gebeurt dan kan de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Vingerprikken

Voor de bepaling van de INR waarde van de vrijwilliger zijn bloed moet hij, 1 keer per dag voor 14 dagen, met behulp van een prikpen een druppeltje bloed afnemen uit zijn vinger.

Hartfilmpje

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op de vrijwilliger zijn armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Coronavirus test

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de vrijwilliger zijn neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de vrijwilliger zijn keel kan er toe leiden dat hij moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de vrijwilliger zijn neus wordt afgenomen kan hij een prikkelend gevoel ervaren en kunnen zijn ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Prothya Biosolutions BV

Plesmanlaan 125
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Prothya Biosolutions BV

Plesmanlaan 125
Amsterdam 1066 CX

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geslacht: man of vrouw die geen kinderen kan krijgen.
2. Leeftijd: 18 t/m 55 jaar bij screening.
3. Body mass index (BMI): 18,0 tot 30,0 kg/m², bij screening. Het lichaamsgewicht is niet minder dan 50 kg en niet meer dan 100 kg.
4. Status: Gezonde vrijwilligers.
5. Vrouwelijke proefpersonen worden geïnccludeerd als ze niet zwanger kunnen worden. Vrouwelijke proefpersonen moeten een gedocumenteerde geschiedenis van afbinden van de eileiders hebben meer dan 6 maanden voorafgaand aan het begin van het onderzoek, of een gedocumenteerde geschiedenis van hysterectomie. Postmenopauzale vrouwen zullen in het onderzoek worden opgenomen als de postmenopauzale status wordt bevestigd met een voorgeschiedenis van 12 maanden ononderbroken spontane amenorroe, of 6 maanden spontane amenorroe met serum follikelstimulerend hormoon (FSH)-spiegels >40 mIE/ml, of 6 weken postoperatief bilateraal ovariëctomie met of zonder hysterectomie.
6. Mannelijke vrijwilligers, indien niet operatief gesteriliseerd, moeten ermee instemmen adequate anticonceptie te gebruiken en geen sperma te doneren vanaf de eerste opname in het klinisch onderzoekscentrum tot 90 dagen na het vervolgbezoek. Adequate anticonceptie voor de mannelijke vrijwilliger (en zijn vrouwelijke partner, als zij in de vruchtbare leeftijd is) wordt gedefinieerd als het gebruik van hormonale anticonceptiva of een spiraaltje in combinatie met ten minste 1 van de volgende vormen van anticonceptie: een diafragma, een baarmoederhalskapje of een condoom. Totale onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap, in overeenstemming met de levensstijl van het onderwerp, is ook acceptabel.

Verdere criteria zijn van toepassing, zie protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medewerker van PRA of de Sponsor.
2. Geschiedenis van relevante geneesmiddelen- en/of voedselallergieën.
3. Een van de volgende laboratoriumresultaten buiten het bereik bij screening: lupus-anticoagulantia (LA-screening) en/of anti-beta2-glycoproteïne I, lage niveaus van proteïne C (activiteit), lage niveaus van proteïne S (activiteit), of lage niveaus van antitrombine.
4. Abnormale aPTT- of PT-spiegels, of Fe- of ferritinespiegels.
5. Alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), lactaatdehydrogenase (LDH), alkalische fosfatase (ALP) en totaal bilirubine zijn niet meer dan ongeveer 1,2 keer de bovengrens van normaal bij screening (naar goeddunken van de onderzoeker).

Verdere criteria zijn van toepassing, zie protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-11-2021
Aantal proefpersonen:	85
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Acenocoumarol
Generieke naam:	N.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cofact
Generieke naam:	N.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2021-004009-37-NL
CCMO	NL78895.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 09-09-2022

Datum resultaten gemeld: 05-10-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

21-03-2023