Un estudio para determinar la eficacia y efectividad del farmaco en estudio BIVV009 en pacientes con enfermedad por crioaglutininas primaria que no han recibido transfusiones sanguíneas recientemente

Estado	**Tipo de Participantes**	**Rangos de Edad**
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	40
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2017-003539-12

Cod. Protocolo
BIVV009-04

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Patologías del sistema inmunitario [C20]|

Enfermedad investigada
Enfermedad autoinmune que ataca los glóbulos rojos (anemia hemolítica)

Título Científico
ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BIVV009 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININAS PRIMARIA QUE NO

HAN RECIBIDO TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS RECIENTEMENTE

Justificación

El objetivo de este ensayo clínico será reducir sus niveles de hemoglobina y averiguar si el medicamento en investigación (BIVV009, tipo de proteína fabricada en el laboratorio que se fija a unas moléculas propias del organismo y se administra mediante una inyección intravenosa) evita la necesidad de transfusiones de sangre durante el tratamiento de su enfermedad por crioaglutininas (ECAg) primaria (enfermedad en la que el sistema inmunitario ataca y destruye los glóbulos rojos) siempre y cuando usted no haya recibido recibido recientemente una transfusión de sangre. También se estudiará la tolerabilidad del tratamiento con BIVV009.

Objetivo Principal

El objetivo de la Parte A es determinar si la administración del sutimlimab produce un aumento >= 1,5 g/dl en el valor de hemoglobina (Hb) y evita la necesidad de transfusiones en pacientes con enfermedad por crioaglutininas primaria que no han recibido transfusiones sanguíneas recientemente. El objetivo de la Parte B es evaluar la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad del sutimlimab en pacientes con enfermedad por crioaglutininas primaria.

Variables de Evaluación Primaria

Parte A: porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento. Se considerará que un paciente responde al tratamiento si no ha recibido una transfusión sanguínea desde la semana 5 hasta la semana 26 (FDT) y tampoco ha recibido tratamiento para la enfermedad por crioaglutininas más allá de lo permitido porprotocolo. Además, el valor de Hb del paciente deberá cumplir el siguiente criterio: • El valor de Hb es >= 15 g/dl desde el valor inicial (definida como el valor de Hb antes de la administración de la primera dosis del fármaco en estudio) Parte B: Número de participantes con eventos adversos (EA) y EA graves (EA) emergentes del tratamiento. Un EA fue cualquier acontecimiento médico adverso en un participante que recibió el fármaco del estudio sin tener en cuenta la posibilidad de una relación causal.

Momentos temporales de evaluación primaria

Parte A: hasta la semana 26
Parte B: aproximadamente 1 año desde el final de la semana 26 de la parte A

Objetivo Secundario

Parte A:
Evaluar el efecto del BIVV009 en los episodios clínicos y los parámetros de laboratorio de hemólisis y anemia en pacientes con enfermedad por crioaglutininas primaria.
Evaluar el efecto del BIVV009 sobre las complicaciones características de la enfermedad por crioaglutininas (acrocianosis, síndrome de Raynaud, hemoglobinuria y tromboembolismo).
Evaluar el efecto del BIVV009 sobre la calidad de vida (CdV) en pacientes con enfermedad por crioaglutininas primaria.
Parte B:
El objetivo secundario de la Parte B es estudiar la duración de la respuesta en el transcurso del tratamiento a largo

plazo con BIVV009 en pacientes con enfermedad por crioaglutininas primaria.

Variables de Evaluación Secundaria

Parte A:
1.Variación media del valor de Hb respecto al valor basal hasta la semana 26.
2. Variación media del valor de bilirrubina respecto al valor basal hasta la semana 26.
3. Variación media desde el inicio en la evaluación funcional de Terapia de enfermedades crónicas(FACIT) - Puntuación de la escala de fatiga (Calidad de vida). La escala FACIT-Fatiga
consta de 13 preguntas evaluadas mediante una escala de 5 puntos.
(0 = nada; 1 = un poco, 2 = algo, 3 = bastante y 4 = mucho
mucho). Las respuestas a cada pregunta se agregan para obtener una puntuación total.
El rango de puntajes posibles es 0-52, donde un puntaje más alto indica más
fatiga.
4. Variación media del valor de lactato deshidrogenasa (LDH) respecto al valor basal al término de la semana 26.
5. Incidencia de anemia sintomática declarada mediante interrogatorio dirigido en la visita FDT.La anemia sintomática se define como fatiga, debilidad, dificultad para respirar, palpitaciones, latidos cardíacos rápidos, leve desmayo y / o dolor de pecho.
Parte B:
6. Variación media desde la semana 27 en el nivel de hemoglobina (Hgb).
7. Variación media desde la semana 27 en bilirrubina (total).
8. Variación media desde la semana 27 en la evaluación funcional de Terapia de enfermedades crónicas(FACIT) - Puntuación de la escala de fatiga (Calidad de vida). La escala FACIT-Fatiga
consta de 13 preguntas evaluadas mediante una escala de 5 puntos.
(0 = nada; 1 = un poco, 2 = algo, 3 = bastante y 4 = mucho
mucho). Las respuestas a cada pregunta se agregan para obtener una puntuación total.
El rango de puntuaciones posibles es 0-52, donde una puntuación más alta indica más fatiga.
9. Variación media desde la semana 27 en el cuestionario de cinco dimensiones de EuroQol de cinco niveles (EQ-5D-5L). El sistema descriptivo EQ-5D comprende 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor / malestar y
ansiedad / depresión. Cada dimensión tiene una respuesta de 5 niveles: no
problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves y
problemas extremos. Se utiliza una escala con una puntuación de 0 a 100 para recopilar la respuesta.
sobre el estado de salud actual. Cuanto mayor sea la puntuación, mejor la salud.
10. Variación media desde la semana 27 en la encuesta de formato corto de 12 ítems (SF-12).
La encuesta de salud SF-12 es un cuestionario autoinformado para medir
perfil de salud funcional y bienestar del participante. Incluye 12 preguntas (Q).
11. Puntuación total de la impresión global de la gravedad de la [fatiga] (PGIS) del paciente
en diferentes momentos. PGIS es una respuesta de 5 puntos a la gravedad de la
fatiga durante las últimas semanas, donde 1 indica sin fatiga "a 5 como" muy
severa ". Las evaluaciones se realizarán cada 3 meses después de la semana 27 hasta la semana 77.
12. Puntuación total de Impresión global de cambio del paciente (PGIC) en diferentes puntos de tiempo. PGIC es una respuesta de 7 puntos al cambio de estado general de calidad de vida, donde 1 indica "mucho mejor" a 7 como "muy
mucho peor ". Las evaluaciones se realizarán cada 3 meses comenzando después de la semana 27 hasta la semana 77.
13. Variación media desde la semana 27 en el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH).
14. Número de transfusiones.
15. Variación media desde la semana 27 en la haptoglobina.
16. Número de consultas sanitarias por tipo. Número de visitas sanitarias por
tipo como visita al consultorio, visita a la sala de emergencias del hospital, hospitalización y estancia en la UCI. Se informará durante aproximadamente 1 año de duración de la Parte B.

Momentos temporales de evaluación secundaria

1, 2, 3, 4. Valor basal hasta la semana 26
5. En la parte A EOT (día 182)
6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15. Desde la semana 27 (valor basal de la Parte B) hasta Semana 77
16. Aproximadamente 1 año desde el final de la semana 26 de la Parte A

Criterios de Inclusión

- Peso corporal >= 39 kg en el momento de la selección. - Diagnóstico confirmado de enfermedad por crioaglutininas primaria, según los siguientes criterios: a.Hemólisis crónica, b.Prueba de antiglobulina directa (PAD) poliespecífica positiva, c.PAD monoespecífica marcadamente positiva para C3d, d.Título de crioaglutininas >= 64 a 4C, e.PAD IgG <= 1+, y f.Ausencia de neoplasia maligna manifiesta. - Valor de hemoglobina <= 10.0 g/dl. - Valor de bilirrubina por encima del valor normal de referencia, incluidos los pacientes con síndrome de Gilbert.

Criterios de Exclusión

- Síndrome por crioaglutininas secundario a una infección, enfermedad reumatológica o neoplasia maligna hematológica activa.
- Infección clínicamente importante, de cualquier tipo, durante el mes anterior a la inclusión (p. ej., hepatitis C activa, neumonía).
- Diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico (LES); u otros trastornos autoinmunitarios que presenten anticuerpos antinucleares en el momento de la selección. La presencia prolongada de anticuerpos antinucleares sin síntomas clínicos asociados se comprobará y validará caso por caso durante la revisión de confirmación de la idoneidad de los pacientes.
- Resultado positivo de pruebas analíticas de hepatitis (incluidos el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y/o anticuerpos contra el virus de la hepatitis C) antes o en el momento de la selección.
- Presencia de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el momento de la selección.
- Tratamiento con rituximab en monoterapia en los 3 meses previos a la inclusión o con rituximab en politerapia (p. ej., con bendamustina,fludarabina, ibrutinib o medicamentos citotóxicos) en los 6 meses previos a la inclusión.

Calendario

(Última actualización: 21/02/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
06/02/2018	28/02/2017	03/10/2018	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
16/03/2020	No aportado	No aportado	29/11/2021	03/12/2021

Promotor

Bioverativ USA Inc. Estados Unidos

225 Second Avenue 02451 Waltham, MA

Contact Person

Bioverativ USA Inc. - Clinical Trial Dept

+34 91 1459110 00

+34 91 434277 00

regulatory.spain@pharm-olam.com

Monetary support: Bioverativ USA Inc.|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda

C/ Joaquin Rodrigo, 2 Majadahonda 28222 Madrid

secreceic.hpth@salud.madrid.org

911917479-911917662

Centros

Cerrado (03/11/2020)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia

Cerrado (28/02/2022)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia.

Cerrado (12/11/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hemantología

Cerrado (24/02/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Servicio de Hematología

Medicamentos

BIVV009
Solución para perfusión

-

Principios Activos: BIVV009|

Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

A study to determine the safety and effectiveness of study drug BIVV009 in patients with Primary Agglutinin Disease without recent history of blood transfusions

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	40
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2017-003539-12

Protocol Code
BIVV009-04

Therapeutic area
Diseases [C] - Immune System Diseases [C20]|

Investigated Disease
Autoimmune Disease against red blood cells (Haemolytic Anaemia)

Scientific Title
A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF BIVV009 IN PATIENTS WITH PRIMARY COLD AGGLUTININ DISEASE WITHOUT A RECENT HISTORY OF BLOOD TRANSFUSION

Rationale

The purpose of this clinical trial will look at reducing your hemoglobin levels and see whether the investigational medicinal product (BIVV009, a type of protein made in the laboratory that can bind to substances in the body, which will be taken by intravenous injection) prevents the need for blood transfusion during the treatment of your disease (primary cold agglutinin disease (CAgD), a disease where your body¿s immune system attacks and destroys your red blood cells) provided that you have not a recent history of blood transfusion. The clinical trial will also look at how well people tolerate taking BIVV009.

Main Objective

The purpose of Part A is to determine whether sutimlimab administration results in a >= 1.5 g/dL increase in hemoglobin (Hgb) level and avoidance of transfusion in patients with primary cold agglutinin disease (CAD) without a recent history of blood transfusion. The purpose of Part B is to evaluate the long-term safety and tolerability of sutimlimab in patients with primary CAD.

Primary Endpoints

Part A: Percentage of Participants with Reponse (R). A participant will be considered a responder if he or she did not receive a blood transfusion from Week 5 through Week 26 (EOT) and did not receive treatment for primary CAD beyond what is permitted per protocol. Additionally, the patient's Hgb level must meet the following criterion: •Hgb increase >= 1.5 g/dL from baseline (defined as the last Hgb value before administration of the first dose of study drug) Part B: Number of participants with treatment-emergent Adverse Events (AEs) and Serious AEs (SAEs). An AE was any untoward medical occurrence in a participant who received study drug without regard to possibility of causal relationship.

Temporary moments of secondary assessment

Part A: Up to week 26
Part B: Approximately 1 year from end of week 26 of part A

Secondary Objective

Part A:
To assess the effect of BIVV009 on clinical events and laboratory parameters related to hemolysis and anemia in patients with primary CAgD To assess the effect of BIVV009 on specific complications of CAgD (acrocyanosis, Raynaud's syndrome, hemoglobinuria and thromboembolism)
To assess the effect of BIVV009 on quality of life (QOL) in patients with primary CAgD.
Part B:
The secondary objective of Part B is to investigate the durability of response during long-term treatment with BIVV009 in patients with primary CAgD.

Secondary Endpoints

Part A:
1. Mean change from baseline in Hgb level up to Week 26.
2. Mean change from baseline in bilirubin up to Week 26.
3. Mean change from baseline in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue scale scores (Quality of Life). FACIT-Fatigue scale consists of 13 questions assessed using a 5 point scale (0=not at all; 1 = a little bit, 2 = somewhat, 3 = quite a bit and 4 = very much). Responses to each question are added to obtain a total score. The range of possible scores is 0-52, with higher score indicating more fatigue.
4. Mean change from baseline in lactate dehydrogenase (LDH) up to week 26.
5.Percentage of Participants With Solicited Symptomatic Anemia at End of Treatment (EOT). Symptomatic anemia is defined as fatigue, weakness, shortness of breath, palpitations, fast heart beat, light headedness, and/or chest pain.
Part B:
6. Mean Change From Week 27 in Hemoglobin (Hgb) Level.
7. Mean Change From Week 27 in Bilirubin (total).
8. Mean Change From Week 27 in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale Score (Quality of Life). FACITFatigue scale consists of 13 questions assessed using a 5 point scale (0=not at all; 1 = a little bit, 2 = somewhat, 3 = quite a bit and 4 = very much). Responses to each question are added to obtain a total score. The range of possible scores is 0-52, with higher score indicating more fatigue.
9. Mean Change From Week 27 in five level EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D-5L). The EQ-5D descriptive system comprises 5 dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. Each dimension has a 5-level response: no problems, slight problems, moderate problems, severe problems, and extreme problems. A scale with score 0-100 is used to collect response on current health status. Higher the score better the health.
10. Mean Change From Week 27 in 12-item short form survey (SF-12). SF-12 health survey is a self-reported questionnaire to measure participant's profile of functional health and well-being. It includes 12 questions (Q).
11. Patient's Global Impression of [Fatigue] Severity (PGIS) total score in different timepoints. PGIS is a 5-point response to the severity of the fatigue over the past weeks where 1 indicates No fatigue" to 5 as "very severe". The assessments will be performed every 3 months beginning after Week 27 up to Week 77.
12. Patient's Global Impression of Change (PGIC) total score in different timepoints. PGIC is a 7-point response to the change of overall status of quality of life where 1 indicates "Very much improved" to 7 as "very much worse". The assessments will be performed every 3 months beginning after Week 27 up to Week 77.
13. Mean Change From Week 27 in Lactate Dehydrogenase (LDH) level.
14. Number of transfusions.
15. Mean Change From Week 27 in Haptoglobin.
16. Number of healthcare visits by type. Number of healthcare visits by type such as office visit, hospital ER visit, hospitalization, and ICU stay will be reported for the approximately 1 year duration of Part B.

Temporary moments of secondary assessment

1, 2, 3, 4. Baseline Up to Week 26
5. At Part A EOT (Day 182)

6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15. From Week 27 (Part B baseline) up to Week 77
16. Approximately 1 year from end of Week 26 of Part A

Inclusion criteria

- Body weight of >= 39 kg at Screening - Confirmed diagnosis of primary CAgD based on the following criteria: a.Chronic hemolysis b.Polyspecific direct antiglobulin test (DAT) positive c.Monospecific DAT strongly positive for C3d d.Cold agglutinin titer >= 64 at 4 degrees Celsius e.IgG DAT <= 1+, and f.No overt malignant disease - Hemoglobin level <= 10.0 g/dL - Bilirubin level above the normal reference range including patients with Gilbert's Syndrome.

Exclusion criteria

- Cold agglutinin syndrome secondary to infection, rheumatologic disease, or active hematologic malignancy
- Clinically relevant infection of any kind within the month preceding enrollment (eg, active hepatitis C, pneumonia)
- Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE); or other autoimmune disorders with anti-nuclear antibodies at Screening. Anti-nuclear antibodies of long standing duration without associated clinical symptoms will be adjudicated on a case-by-case basis during the Confirmatory Review of Patient Eligibility.
- Positive hepatitis panel (including hepatitis B surface antigen and/or hepatitis C virus antibody) prior to or at Screening
- Positive human immunodeficiency virus (HIV) antibody at Screening
- Treatment with rituximab monotherapy within 3 months or rituximab combination therapies (eg, with bendamustine, fludarabine, ibrutinib, or cytotoxic drugs) within 6 months prior to enrolment.

Calendar

(Last Update: 21/02/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
06/02/2018	28/02/2017	03/10/2018	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
16/03/2020	Not aported	Not aported	29/11/2021	03/12/2021

Sponsor

Bioverativ USA Inc. Estados Unidos

225 Second Avenue 02451 Waltham, MA

Contact Person

Bioverativ USA Inc. - Clinical Trial Dept

+34 91 1459110 00

+34 91 434277 00

regulatory.spain@pharm-olam.com

Monetary support: Bioverativ USA Inc.|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda

C/ Joaquin Rodrigo, 2 Majadahonda 28222 Madrid

secreceic.hpth@salud.madrid.org

911917479-911917662

Sites

Closed (03/11/2020)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia

Closed (28/02/2022)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia.

Closed (12/11/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hemantología

Closed (24/02/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Servicio de Hematología

Medication

BIVV009

Solución para perfusión

-

Active Principles: BIVV009|

Orphan **Experimental**

Has results