Estudio de investigación para evaluar el fármaco NNC0365-3769 (Mim8) en sujetos sanos y sujetos con desorden en la coagulación

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Pacientes , Voluntarios sanos	Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años) , Adolescentes (12-17 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Hombres	Fase I , Fase II	94
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, farmacocinética, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2019-000465-20

Cod. Protocolo
NN7769-4513

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Anormalidades congénitas, hereditarias y neonatología [C16]|

Enfermedad investigada
Voluntarios sanos Trastorno hemorrágico hereditario en F VIII coagulación
Trastorno hemorrágico hereditario en F VIII coagulación con anticuerpos para terapia de reposición del F de coagulación

Título Científico
Seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de dosis subcutáneas únicas y múltiples de NNC0365-

3769 (Mim8) en pacientes sanos y en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII.

Justificación

Mim8 se ha desarrollado para atender la necesidad de una prevención eficaz y cómoda de las hemorragias en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores del FVIII. Este es el primer ensayo clínico con Mim8 y consta de una parte de fase 1 de dosis única ascendente (DUA) en sujetos sanos y una parte de fase 2 de dosis múltiples ascendentes (DMA) en sujetos con hemofilia A grave con o sin inhibidores del FVIII. El objetivo del ensayo es investigar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD) de inyecciones subcutáneas (s.c.) únicas y múltiples de Mim8. Los datos obtenidos en el ensayo se utilizarán para desarrollar un modelo FC/FD poblacional que respalde la selección de la dosis y la pauta posológica para los ensayos de fase III posteriores. Además, los sujetos con hemofilia A tratados con emicizumab se incluirán en una cohorte independiente con el fin de obtener datos analíticos sobre marcadores farmacodinámicos y de seguridad generados en los mismos ensayos, tal y como se utilizan, en la medida de lo posible, para la evaluación de Mim8. Se espera que los datos de esta cohorte sean útiles para comparar un producto autorizado con el mismo mecanismo de acción.

Objetivo Principal

Investigar la seguridad y la tolerabilidad de Mim8 subcutáneo en sujetos sanos y en sujetos con hemofilia A grave con o sin inhibidores del FVIII

Variables de Evaluación Primaria

1.Parte de dosis única ascendente (DUA): Número de acontecimientos adversos de aparición durante el tratamiento
2.Parte de dosis múltiple ascendente (DMA): Número de acontecimientos adversos de aparición durante el tratamiento
3. Extension de la parte DMA (dosis múltiple ascendente): Número de acontecimientos adversos de aparición durante el tratamiento

Momentos temporales de evaluación primaria

1.Desde el momento de la administración (día 1) hasta la semana 16
2.Desde el momento de la primera administración (día 1) hasta la semana 12 3. Desde la semana 12 hasta la semana 176 (16 semanas después de la última dosis).

Objetivo Secundario

1.Investigar la farmacocinética de Mim8 subcutáneo en sujetos sanos y en sujetos con hemofilia A grave con o sin inhibidores del FVIII.
2. Investigar la farmacodinámica de Mim8 subcutáneo en sujetos sanos y en sujetos con hemofilia A grave con o sin inhibidores del FVIII

Variables de Evaluación Secundaria

Parte DUA:
1. Número de reacciones en el lugar de inyección 2. Variación relativa del dímero D
3. Variación relativa de los fragmentos 1 y 2 de la protrombina 4. Variación relativa del fibrinógeno
5. Variación relativa de las plaquetas
6. Cmáx, DE: concentración máxima de Mim8 después de una dosis única 7. ABC0-inf, DE: área bajo la curva de concentración-tiempo de Mim8 desde el momento 0 hasta el infinito después de una dosis única
8. t1/2, DE: semivida terminal de Mim8 después de una dosis única 9. tmáx, DE: tiempo hasta la concentración máxima de Mim8 después de una dosis única
10. Variación del tiempo de la tromboplastina parcial activada
Parte DMA (administración semanal y mensual):
11. Número de reacciones en el lugar de inyección
12. Presencia de anticuerpos anti-Mim8 13. Variación relativa del dímero D
14. Variación relativa de los fragmentos 1 y 2 de la protrombina 15. Variación relativa del fibrinógeno
16. Variación relativa de las plaquetas
Parte DMA, sesión farmacocinética 2 (dosis semanal):
17. Cmáx., DM: la concentración máxima de Mim8 después de varias dosis
18. ABC, MD: área bajo la curva de concentración-tiempo de Mim8 en el intervalo de administración después de varias dosis
Parte DMA, sesión farmacocinética 2 (dosis mensual):
19. Cmáx., DM: la concentración máxima de Mim8 después de varias dosis 20. ABC, MD: área bajo la curva de concentración-tiempo de Mim8 en el intervalo de administración después de varias dosis
Parte DMA (dosis semanal):
21. Media de la generación máxima de trombina (altura máxima) Parte DMA (dosis mensual):
22. Media de la generación máxima de trombina (altura máxima)
23. Número de reacciones en el lugar de inyección
24. Aparición de anticuerpos anti-Mim8

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. Desde el momento de la administración (día 1) hasta la semana 16
2-10. Desde el momento basal (día 1) hasta la semana 16
11. Desde el momento de la primera administración (día 1) hasta la semana 12
12-16. Desde el momento basal (día 1) hasta la semana 12
17-18. Del día 57 al día 64
19-20. Del día 57 al día 85
21. Del día 57 al día 64
22. Del día 57 al día 85
23-24. Desde la semana 12 hasta la semana 176 (16 semanas después de la última dosis).

Criterios de Inclusión

Parte de DUA (Dosis única ascendente):
• Varón de 18-45 años (ambos inclusive) en el momento de firmar el documento de consentimiento informado
• Sujeto considerado sano en general de acuerdo con los antecedentes médicos, la exploración física y los resultados de las constantes vitales, el electrocardiograma y los análisis clínicos realizados durante la visita de selección, según el criterio del investigador.
Parte de DMA (Dosis múltiple ascendente):
• Varón de 12-64 años (ambos inclusive) en el momento de firmar el documento de consentimiento informado (Alemania y Japón tienen sus requerimientos locales)

• Diagnóstico de hemofilia A congénita con una actividad del factor VIII menor del 1 %, según la historia clínica Cohorte de biomarcadores exploratorios:
• Varones de 12 años o más en el momento de firmar el documento de consentimiento informado (Alemania y Japón tienen sus requerimientos locales)
• Diagnóstico de hemofilia A congénita con una actividad del factor VIII menor del 1 %, según la historia clínica

Criterios de Exclusión

Parte de DUA:
• Actividad del factor VIII del 150 % o más en la selección
• Aumento del riesgo de trombosis; p. ej., antecedentes conocidos de trombosis venosa profunda no provocada en familiares de primer grado • Cualquier signo clínico o diagnóstico establecido de enfermedad tromboembólica venosa o arterial
Parte de DMA:
• Trastornos congénitos o adquiridos conocidos de la coagulación distintos de la hemofilia A
• Aumento del riesgo de trombosis según criterio del investigador; p.ej antecedentes personales o familiares de primer grado conocidos de trombosis venosa profunda no provocada con excepción de trombosis previas asociadas al uso de catéter que actualmente no estén siendo tratadas con tratamiento antitrombótico.
• Cualquier signo clínico o diagnóstico establecido de enfermedad tromboembólica venosa o arterial con excepción de trombosis previas asociadas al uso de catéter que actualmente no estén siendo tratadas con tratamiento antitrombótico.
• Aterosclerosis avanzada (p. ej., antecedentes conocidos de cardiopatía o ictus isquémicos) según criterio del investigador.
• Cualquier enfermedad autoinmunitaria que pueda aumentar el riesgo de trombosis • Recepción de emicizumab o medicamentos con mecanismos de acción similares en el plazo de 5 semividas antes de la administración del producto del ensayo • Tratamiento de inducción de la tolerancia inmunitaria en curso o previsto Cohorte de biomarcadores exploratorios:
• Trastornos congénitos o adquiridos conocidos de la coagulación distintos de la hemofilia A
• Aumento del riesgo de trombosis según criterio del investigador; p.ej antecedentes personales o familiares de primer grado conocidos de trombosis venosa profunda no provocada con excepción de trombosis previas asociadas al uso de catéter que actualmente no estén siendo tratadas con tratamiento antitrombótico.
• Cualquier signo clínico o diagnóstico establecido de enfermedad tromboembólica venosa o arterial con excepción de trombosis previas asociadas al uso de catéter que actualmente no estén siendo tratadas con tratamiento antitrombótico.
• Aterosclerosis avanzada (p. ej., antecedentes conocidos de cardiopatía o ictus isquémicos) según criterio del investigador.
• Cualquier enfermedad autoinmunitaria que pueda aumentar el riesgo de trombosis • Tratamiento de inducción de la tolerancia inmunitaria en curso o previsto

Calendario

(Última actualización: 10/04/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
28/04/2020	26/10/2020	04/11/2020	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
No aportado	No aportado	No aportado	08/06/2023	06/10/2023

Promotor

Novo Nordisk A/S Dinamarca

Novo Allé 2880 Bagsværd

Contact Person

Novo Nordisk A/S - Clinical Disclosure (1452)

clinicaltrials@novonordisk.com

Monetary support: Novo Nordisk A/S|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Provincial de Sevilla

Avenida Doctor Fedriani 3 41009 Sevilla

administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

955043127

Centros

Cerrado (19/12/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Cerrado (22/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

MÁLAGA

No iniciado (28/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medicamentos

NNC0365-3769 A 10 mg/mL
Solución inyectable

-

Principios Activos: N/A|

Experimental

NNC0365-3769 A 100 mg/mL
Solución inyectable

-

Principios Activos: N/A|

Experimental

Tiene resultados

A research study of how a new medicine NNC0365-3769 (Mim8) works in the body of healthy people and patients with bleeding disorder

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Patient , Volunteers healthy	Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years) , Teens (12-17 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Men	Phase I , Phase II	94
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2019-000465-20

Protocol Code
NN7769-4513

Therapeutic area
Diseases [C] - Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities [C16]|

Investigated Disease
Healthy volunteers
Bleeding disorder inherited deficiency in clotting factor VIII
Bleeding disorder inherited deficiency in clotting F VIII with antibodies to clotting factor replacement therapy

Scientific Title
Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple subcutaneous doses of NNC0365-3769 (Mim8) in healthy subjects and in subjects with haemophilia A with or without factor VIII inhibitors

Rationale

Mim8 is being developed to address a need for effective and convenient bleeding prevention in patients with haemophilia A with or without FVIII inhibitors. This is the first clinical trial with Mim8 and it consists of a phase 1 single ascending dose (SAD) part in healthy subjects and a phase 2 multiple ascending dose (MAD) part in subjects with severe haemophilia A with or without FVIII inhibitors. The purpose of the trial is to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of single and multiple subcutaneous (s.c.) injections of Mim8 .
The data obtained in the trial will be used to develop a population PK/PD model to support selection of dose and dosing regimen for subsequent phase 3 trials. In addition, haemophilia A subjects treated with emicizumab, will be enrolled in a separate cohort with the purpose of obtaining laboratory data on PD and safety markers generated in the same assays, to the extent possible, as used for Mim8 evaluation. The data from this cohort is expected to be useful for benchmarking against an approved product with the same mode of action.

Main Objective

To investigate the safety and tolerability of subcutaneous Mim8 in healthy subjects and in subjects with severe haemophilia A with or without FVIII inhibitors

Primary Endpoints

1. Single ascending dose (SAD) part: Number of treatment emergent adverse events
2. Multiple ascending dose (MAD) part: Number of treatment emergent adverse events
3. Extension to the MAD part: Number of treatment emergent adverse

Temporary moments of secondary assessment

1. From time of dosing (Day 1) to Week 16
2. From time of first dosing (Day 1) to Week 12
3. From Week 12 up to Week 176 (16 weeks after last dose)

Secondary Objective

1. To investigate the pharmacokinetics of subcutaneous Mim8 in healthy subjects and in subjects with severe haemophilia A with or without FVIII inhibitors
2. To investigate the pharmacodynamics of subcutaneous Mim8 in healthy subjects and in subjects with severe haemophilia A with or without FVIII inhibitors

Secondary Endpoints

SAD part: 1. Number of injection site reactions
2. Relative change in D-dimer
3. Relative change in prothrombin fragment 1 and 2
4. Relative change in fibrinogen

5. Relative change in platelets
6. Cmax, SD: the maximum concentration of Mim8 after a single dose 7. AUC0-inf, SD: the area under the Mim8 concentration-time curve from time 0 to infinity after a single dose
8. t1/2, SD: the terminal half-life of Mim8 after a single dose 9. tmax, SD: the time to maximum concentration of Mim8 after a single dose
10. Change in activated partial thromboplastin time
MAD part (weekly and monthly dosing): 11. Number of injection site reactions
12. Occurrence of anti-Mim8 antibodies 13. Relative change in D-dimer
14. Relative change in prothrombin fragment 1 and 2
15. Relative change in fibrinogen
16. Relative change in platelets
MAD part, PK session 2 (weekly dosing):
17. Cmax, MD: the maximum concentration of Mim8 after multiple doses 18. AUC, MD: the area under the Mim8 concentration-time curve in the dosing interval after multiple doses
MAD part, PK session 2 (monthly dosing):
19. Cmax, MD: the maximum concentration of Mim8 after multiple doses 20. AUC, MD: the area under the Mim8 concentration-time curve in the dosing interval after multiple doses
MAD part (weekly dosing):
21. Mean of maximum thrombin generation (peak height) MAD part (monthly dosing):
22. Mean of maximum thrombin generation (peak height)
23. Number of injection site reactions
24.Occurrence of anti-Mim8 antibodies

Temporary moments of secondary assessment

1. From time of dosing (Day 1) to Week 16
2-10. From baseline (Day 1) to Week 16
11. From time of first dosing (Day 1) to Week 12
12-16. From baseline (Day 1) to Week 12
17-18. From Day 57 to Day 64
19-20. From Day 57 to Day 85
21. From Day 57 to Day 64
22. From Day 57 to Day 85
23-24. From Week 12 up to Week 176 (16 weeks after last dose)

Inclusion criteria

Single ascending dose (SAD) part: - Male, aged 1845 years (both inclusive) at the time of signing informed consent - Considered to be generally healthy based on the medical history, physical examination, and the results of vital signs, electrocardiogram and clinical laboratory tests performed during the screening visit, as judged by the investigator Multiple ascending dose (MAD) part: - Male, aged 1264 years (both inclusive) at the time of signing informed consent (Germany and Japan have local requirements) - Diagnosis of congenital haemophilia A with FVIII activity <1% based on medical records Exploratory biomarker cohort: - Male, aged >=12 years at the time of signing informed consent (Germany and Japan have local requirements) - Diagnosis of congenital haemophilia A with FVIII activity <1% based on medical records

Exclusion criteria

SAD part: - Factor VIII activity >=150% at screening - Increased risk of thrombosis, e.g. known history of personal or

first degree relative(s) with unprovoked deep vein thrombosis - Any clinical signs or established diagnosis of venous or arterial thromboembolic disease MAD part: - Known congenital or acquired coagulation disorders other than haemophilia A - Increased risk of thrombosis as evaluated by the investigator. E.g. known history of personal or first degree relative(s) with unprovoked deep vein thrombosis with exception of previous catheter-associated thrombosis for which anti-thrombotic treatment is not currently ongoing. - Any clinical signs or established diagnosis of venous or arterial thromboembolic disease with exception of previous catheter-associated thrombosis for which anti-thrombotic treatment is not currently ongoing. - Advanced atherosclerotic disease (e.g. known history of ischemic heart disease, ischemic stroke) as evaluated by the investigator - Any autoimmune disease that may increase the risk of thrombosis - Receipt of emicizumab or drugs with similar modes of action within 5 half-lives before trial product administration - Ongoing or planned immune tolerance induction therapy Exploratory biomarker cohort: - Known congenital or acquired coagulation disorders other than haemophilia A - Increased risk of thrombosis as evaluated by the investigator. E.g. known history of personal or first degree relative(s) with unprovoked deep vein thrombosis with exception of previous catheter-associated thrombosis for which anti-thrombotic treatment is not currently ongoing. - Any clinical signs or established diagnosis of venous or arterial thromboembolic disease with exception of previous catheter-associated thrombosis for which anti-thrombotic treatment is not currently ongoing. - Advanced atherosclerotic disease (e.g. known history of ischemic heart disease, ischemic stroke) as evaluated by the investigator. - Any autoimmune disease that may increase the risk of thrombosis. - Ongoing or planned immune tolerance induction therapy

Calendar

(Last Update: 10/04/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
28/04/2020	26/10/2020	04/11/2020	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
Not aported	Not aported	Not aported	08/06/2023	06/10/2023

Sponsor

Novo Nordisk A/S Dinamarca

Novo Allé 2880 Bagsværd

Contact Person

Novo Nordisk A/S - Clinical Disclosure (1452)

clinicaltrials@novonordisk.com

Monetary support: Novo Nordisk A/S|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Provincial de Sevilla

Avenida Doctor Fedriani 3 41009 Sevilla

administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

955043127

Sites

Closed (19/12/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Closed (22/11/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO REGIONAL DE MÁLAGA

Málaga

MÁLAGA

not initialized (28/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medication

NNC0365-3769 A 10 mg/mL

Solución inyectable

-

Active Principles: N/A|

Experimental

NNC0365-3769 A 100 mg/mL

Solución inyectable

-

Active Principles: N/A|

Experimental

Has results