Estudio para evaluar la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinamia de emicizumab en pacientes con hemofilia A leve o moderada sin inhibidores del FVIII

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años) , Adolescentes (12-17 años) , Niños (2-11 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	50
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	profilaxis, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica	NO

Información

Identificador
2019-002179-32

Cod. Protocolo
BO41423

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
La hemofilia A es una deficiencia genética del factor VIII de coagulación (FVIII) que causa aumento del sangrado

Título Científico
ESTUDIO ABIERTO MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD, LA EFICACIA, LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINAMIA DE EMICIZUMAB EN PACIENTES CON HEMOFILIA A LEVE O

MODERADA SIN INHIBIDORES DEL FVIII

Justificación

El Promotor propone un ensayo de fase III multicéntrico de un solo brazo de tratamiento que incluya pacientes de todas las edades con hemofilia A leve o moderada. El estudio utilizará regímenes de dosis aprobados a elección del paciente después de consultar con el médico tratante.
El estudio evaluará la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de emicizumab en pacientes con hemofilia A no grave, ya que no se ha administrado probado en pacientes sin inhibidores de Factor de coagulacion VIII (FVIII) con niveles residuales de FVIII mayor o igual a 1%.

Objetivo Principal

No hay una hipotesis formal a testar en este ensayo Seguridad: Evaluar el perfil de seguridad de Emicizumab en pacientes con hemofilia A no grave sin inhibidores Eficacia Primaria: Evaluar la eficacia de emicizumab basándose en el número de hemorragias tratadas a lo largo del tiempo

Variables de Evaluación Primaria

Seguridad:
1. Incidencia y seguridad de los efectos adversos
2. Incidencia de eventos tromboembólicos y microangiopatia tromboembolica
3. Incidencia de anomalías analíticas, de las reacciones en el lugar de inyección, acontecimientos adversos que obligan a suspender la medicación, acontecimientos graves de hipersensibilidad, anafilaxia y reacciones anafilactoides.
4. Variación de los hallazgos en la exploración física y los parametros del ECG con respecto al momento basal.
Eficacia primaria:
5.Numero de sangrados tratados a lo largo del tiempo

Momentos temporales de evaluación primaria

1-3. Desde screening (Dia -28 a -1) hasta 24 semanas despues de la dosis final de emicizumab o la finalizacion del estudio/ discontinuación
4. Desde basal (Day [D]-28 a -1) hasta 24 semanas despues de la dosis final de emicizumab o la finalizacion del estudio/ discontinuación

Objetivo Secundario

Eficacia secundaria:
1. Evaluar la eficacia de emicizumab basandose en el número de todas las hemorragias, Número de hemorragias en articulaciones a lo largo del tiempo, Número de hemorragias en articulaciones diana a lo largo del tiempo, Número de hemorragias espontáneas a lo largo del tiempo, Salud articular, Calidad de vida relacionada con la salud, preferencia por emicizumab en comparación con la pauta previa con FVIII y efecto del tratamiento profiláctico con emicizumab en la actividad física en comparación con la actividad física en el momento basal.

Farmacocinetica: 2.Caracterizar el perfil FC de emicizumab.
Inmunogenicidad: 3.Evaluar la respuesta inmunitaria a emicizumab

Variables de Evaluación Secundaria

Eficacia secundaria: 1. Numero total de sangrados (es decir, aquellos tratados y no tratados con FVIII), sangrado articular, sangrado de articulaciones diana, y sangrados espontáneos a lo largo del tiempo 2.Joint health, as assessed through use of the Hemophilia Joint Health Score at specified timepoints 3.Health-related quality of life, as assessed through use of the Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia Questionnaire over time 4.Preference for emicizumab compared with previous FVIII regimen, as assessed through use of the Emicizumab Preference Survey 5.Effect of emicizumab prophylaxis treatment on physical activity compared with physical activity at baseline Pharmacokinetic: 6.Plasma concentration of emicizumab at specified timepoints Immunogenicity: 7.Prevalence of anti-drug antibodies (ADAs) at baseline and incidence of ADAs during the study 8.Number and proportion of patients who develop anti-FVIII inhibitors (titer>= 0.6 BU/mL) at specified timepoints

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. Al menos 52 semanas
2. D-7 a -1, semanas 25, 49, y cada 24 semanas hasta finalización de estudio / discontinuacion
3. Semanas 1, 13, 25, 37 y 49; cada 12 semanas (Q12W) hasta finalización de estudio / discontinuacion
4. Semana 17
5. Hasta la semana 49 como maximo
6. Semanas 1-5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45 y 49, Q12W, seguimiento de seguridad, finalización de estudio / discontinuacion
7. Semanas 1, 5, 13, 25, 33, 41 y 49, Q12W, seguimiento de seguridad, finalización de estudio / discontinuacion
8. D-28 a -1, Semanas 1, 13, 25, 37 y 49, Q12W, seguimiento de seguridad, finalización de estudio / discontinuacion

Criterios de Inclusión

-Diagnóstico de hemofilia A congénita leve (concentración de FVIII del> 5% al < 40%) o moderada (concentración de FVIII del ¿ 1% al < 5%) sin inhibidores del FVIII -Peso ¿ 3 kg -Necesidad de profilaxis basada en la evaluación del investigador -Resultado negativo en la prueba de inhibidores (es decir, < 0,6 UB/ml) en las 8 semanas previas a la inclusión -Ausencia de inhibidores documentados (es decir, < 0,6 UB/ml), semivida del FVIII < 6 horas o recuperación del FVIII < 66 % en los últimos 5 años. -Documentación detallada del tratamiento profiláctico o a demanda con FVIII recibido y del número de episodios hemorrágicos ocurridos en las últimas 24 semanas antes de la inclusión, como mínimo. -Función hematológica , hepatica y renal adecuada -Mujeres en edad fértil: Deberán comprometerse a practicar la abstinencia o a usar métodos anticonceptivos durante al menos 24 semanas después de la dosis final del fármaco del estudio.

Criterios de Exclusión

-Trastorno hemorrágico hereditario o adquirido distinto de la hemofilia A congénita leve (concentración de FVIII del > 5% al < 40%) o moderada (concentración de FVIII del ¿ 1% al ¿ 5%) -Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía en las 48 semanas previas a la selección, a criterio del investigador. -Tratamiento previo (en los últimos 12 meses) o actual por enfermedad tromboembólica o signos de enfermedad tromboembólica. -Otras enfermedades que puedan aumentar actualmente el riesgo de hemorragia o trombosis¿ -Antecedentes de hipersensibilidad clínicamente significativa asociada a tratamiento con anticuerpos monoclonales o componentes de la inyección de emicizumab -

Intervención quirúrgica programada durante la fase de dosis de carga de emicizumab. Se permiten las intervenciones quirúrgicas en pacientes en tratamiento con emicizumab desde la semana 5 en adelante. -Infección conocida por el VIH con un recuento de CD4 < 200 células/¿l. -Enfermedad, trastorno, anomalía importante en la evaluación de selección o en los análisis clínicos o tratamiento concomitantes que podrían interferir en la realización del estudio o que, en opinión del investigador, supondrían un riesgo inaceptable adicional en la administración del fármaco del estudio al paciente. -Recepción de cualquiera de los siguientes medicamentos: o Fármaco en investigación para tratar o reducir el riesgo de hemorragias hemofílicas durante 5 semividas desde la última administración del fármaco, a excepción de la profilaxis previa con emicizumab o Tratamiento con un fármaco en investigación no relacionado con la hemofilia durante los últimos 30 días o 5 semividas, lo que sea más corto. o Cualquier otro fármaco en investigación administrado actualmente o programado para administrarse. -Incapacidad para cumplir el protocolo del estudio, en opinión del investigador. -Mujer embarazada o en período de lactancia o con intención de quedarse embarazada durante el estudio. -Las mujeres con capacidad de procrear deberán obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo en suero realizada en los 7 días previos al comienzo del tratamiento con el fármaco del estudio.

Calendario

(Última actualización: 21/09/2023)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
15/10/2019	24/06/2020	No aportado	25/09/2020	02/10/2020

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
31/08/2021	No aportado	No aportado	31/05/2023	No aportado

Promotor

Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd Suiza

Grenzacherstrasse 124 4070 Basel

Contact Person

F. Hoffmann-La Roche Ltd - Trial Information Support Line-TISL

+34 91 3257300

+34 91 3248195

spain.start_up_unit@roche.com

Monetary support: F. Hoffmann-La Roche Ltd|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario La Paz

Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid

ceic.hulp@salud.madrid.org

917277413

Centros

Cerrado (31/05/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Hematologia

No iniciado (15/10/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Hematologia

Medicamentos

Hemlibra
Solución inyectable

Código ATC: B02BX - OTROS HEMOSTATICOS SISTEMICOS
Principios Activos: EMICIZUMAB|

Hemlibra
Solución inyectable

Código ATC: B02BX - OTROS HEMOSTATICOS SISTEMICOS
Principios Activos: EMICIZUMAB|

Experimental

Sin resultados

A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of emicizumab in patients with mild or moderate hemophilia A without FVIII inhibitors

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years) , Teens (12-17 years) , Children (2-11 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	50
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	prophylaxis, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics	NO

Information

Identifier
2019-002179-32

Protocol Code
BO41423

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
Hemophilia A is a genetic deficiency of blood clotting factor VIII (FVIII), which causes increased bleeding.

Scientific Title
A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB IN PATIENTS WITH MILD OR MODERATE HEMOPHILIA A WITHOUT

FVIII INHIBITORS

Rationale

The Sponsor proposes a single-arm, multicenter, Phase III trial that will enroll patients of all ages with mild or moderate hemophilia A. The study will use approved dosing regimens at the choice of the patient following consultation with the treating physician. The study will assess the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of emicizumab in patients with non-severe hemophilia A, as emicizumab has not been tested in patients without FVIII inhibitors with residual FVIII levels of equal or higher to 1%.

Main Objective

There is no formal hypothesis testing in this study.
Safety: To evaluate safety profile of emicizumab in patients with non-severe hemophilia A without inhibitors Primary Efficacy: To evaluate the efficacy of emicizumab on the basis of number of treated bleeds over time

Primary Endpoints

Safety:
1.Incidence and severity of adverse events
2.Incidence of thromboembolic events and thrombotic microangiopathy
3.Incidence of laboratory abnormalities, injection-site reactions, adverse events leading to drug discontinuation, severe hypersensitivity, anaphylaxis, and anaphylactoid events
4.Change from baseline in physical examination findings, vital signs and ECG parameters
Primary Efficacy:
5.Number of treated bleeds over time

Temporary moments of secondary assessment

1-3. From Screening (Day -28 to -1) to 24 weeks after final dose of emicizumab or Study completion/discontinuation
4. From baseline (Day [D]-28 to -1) to 24 weeks after final dose of emicizumab or Study completion/discontinuation

Secondary Objective

Secondary Efficacy: 1.To evaluate the efficacy of emicizumab on basis of number of all bleeds, joint bleeds over time, target joint bleeds over time, spontaneous bleeds over time, joint health, health-related quality of life, preference for emicizumab compared with previous FVIII treatment and effect of emicizumab prophylaxis on physical activity compared with physical activity at baseline
Pharmacokinetic: 2.To characterize emicizumab pharmacokinetic profile Immunogenicity: 3. To evaluate immune response to emicizumab

Secondary Endpoints

Secondary Efficacy: 1.Number of all bleeds (i.e., those treated and untreated with FVIII), joint bleeds, target joint bleeds and spontaneous bleeds over time 2.Joint health, as assessed through use of the Hemophilia Joint Health Score at specified timepoints 3.Health-related quality of life, as assessed through use of the Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia Questionnaire over time 4.Preference for emicizumab compared with previous FVIII regimen, as assessed through use of the Emicizumab Preference Survey 5.Effect of emicizumab prophylaxis treatment on physical activity compared with physical activity at baseline Pharmacokinetic: 6.Plasma concentration of emicizumab at specified timepoints Immunogenicity: 7.Prevalence of anti-drug antibodies (ADAs) at baseline and incidence of ADAs during the study 8.Number and proportion of patients who develop anti-FVIII inhibitors (titer>= 0.6 BU/mL) at specified timepoints

Temporary moments of secondary assessment

1. At least 52 weeks
2. D-7 to -1, Week 25, 49, at every 24 weeks till Study completion/discontinuation
3. Week 1, 13, 25, 37 and 49; at every 12 weeks (Q12W) till Study completion/discontinuation
4. Week 17
5. Up to week 49
6. Week 1-5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45 and 49, Q12W, at safety follow up (FU), Study completion/discontinuation
7. Week 1, 5, 13, 25, 33, 41 and 49, Q12W, at safety FU, Study completion/discontinuation
8. D-28 to -1, Week 1, 13, 25, 37 and 49, Q12W, at safety FU, Study completion/discontinuation

Inclusion criteria

-Diagnosis of mild (FVIII level between > 5% and < 40%) or moderate (FVIII level between >= 1% and <= 5%) congenital Hemophilia A without FVIII inhibitors - Weight >= 3 kg - Need for prophylaxis based on investigator assessment - A negative test for inhibitor (i.e., < 0.6 BU/mL) within 8 weeks prior to enrollment -No documented inhibitor (i.e., < 0.6 BU/mL), FVIII half-life < 6 hours, or FVIII recovery < 66% in the last 5 years - Documentation of the details of prophylactic or episodic FVIII treatment and of number of bleeding episodes for at least the last 24 weeks prior to enrollment -Adequate hematologic hepatic and renal function - For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent or use contraception during the treatment period and for at least 24 weeks after the final dose of study drug

Exclusion criteria

-Inherited or acquired bleeding disorder other than mild (FVIII level between > 5% and < 40%) or moderate (FVIII level between >= 1% and <= 5%) congenital hemophilia A - History of illicit drug or alcohol abuse within 48 weeks prior to screening, in the investigator¿s judgment - Previous (within the last 12 months) or current treatment for thromboembolic disease or signs of thromboembolic disease - Other conditions that may currently increase the risk of bleeding or thrombosis - History of clinically significant hypersensitivity associated with monoclonal antibody therapies or components of the emicizumab injection - Planned surgery during the emicizumab loading dose phase. Surgeries in patients on emicizumab from Week 5 onwards are allowed - Known HIV infection with CD4 counts < 200 cells/micro L - Concomitant disease, condition, significant abnormality on screening evaluation or laboratory tests, or treatment that could interfere with the conduct of the study, or that would in the opinion of the investigator, pose an additional unacceptable risk in administering study drug to the patient - Receipt of any of the following: o An investigational drug to treat or reduce the risk of hemophilic bleeds within 5 half-lives of last drug administration with the exception of prior emicizumab prophylaxis o A non-hemophilia-related investigational drug within last 30 days or 5 half-lives, whichever is shorter o Any other investigational drug currently being administered or planned to be administered - Inability to comply with the study protocol in the opinion of the investigator - Pregnant or

breastfeeding, or intending to become pregnant during the study - Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test result within 7 days prior to initiation of study drug

Calendar

(Last Update: 21/09/2023)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
15/10/2019	24/06/2020	Not aported	25/09/2020	02/10/2020

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
31/08/2021	Not aported	Not aported	31/05/2023	Not aported

Sponsor

Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd Suiza

Grenzacherstrasse 124 4070 Basel

Contact Person

F. Hoffmann-La Roche Ltd - Trial Information Support Line-TISL

+34 91 3257300

+34 91 3248195

spain.start_up_unit@roche.com

Monetary support: F. Hoffmann-La Roche Ltd|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario La Paz

Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid

ceic.hulp@salud.madrid.org

917277413

Sites

Closed (31/05/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Hematologia

not initialized (15/10/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Hematologia

Medication

Hemlibra

Solución inyectable

ATC code: B02BX - OTROS HEMOSTATICOS SISTEMICOS

Active Principles: EMICIZUMAB|

Experimental

Hemlibra

Solución inyectable

ATC code: B02BX - OTROS HEMOSTATICOS SISTEMICOS

Active Principles: EMICIZUMAB|

Experimental

No results