

Evaluation of the dynamic behavior, efficacy and safety of Fanhdi®, a high-purity von Willebrand containing FVIII concentrate, in pediatric patients with von Willebrand disease.

State Not Initialize	Type participants Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Children , Infants and preschool
Gender	Phases Phase IV	Participants 8

Information

Identifier

2012-003450-92

Investigated Disease

Severe von Willebrand disease

Scientific Title

EVALUATION OF THE PHARMACOKINETIC PROFILE, CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THE VON WILLEBRAND FACTOR CONTAINED IN FANHDI® (DOUBLE-INACTIVATED HUMAN ANTI-HEMOPHILIC FACTOR) IN PEDIATRIC PATIENTS WITH VON WILLEBRAND DISEASE

Summary

Not provided

Main Objective

1. Evaluate the in vivo recovery and the pharmacokinetic profile of Fanhdi® in a pediatric population (<6 years of age) with severe von Willebrand disease
2. Evaluate the efficacy of the product as a treatment for bleeds.
3. Evaluate the efficacy of the product as prophylaxis for surgeries.

Primary Endpoints

1. Determine the half-life and in vivo recovery of VWF:RCof and VWF:Ag, the half-life and the apparent in vivo recovery of FVIII:C, and other pharmacokinetic parameters after a single dose of Fanhdi® in pediatric patients with severe VWD.
2. Determine the clinical efficacy of Fanhdi® as replacement therapy in preventing excessive bleeding

during spontaneous or traumatic induced bleeding episodes through the study of the duration and severity of the bleed, achievement of hemostasis, total number of infusions and doses administered for each bleeding episode.

3. Determine the clinical efficacy of Fanhdi® as replacement therapy in preventing excessive bleeding in patients who undergo surgical procedures or invasive procedures through the study of the duration and seriousness of bleeding episodes and the achievement of hemostasis.

Temporary moments of secondary assessment

1. Pharmacokinetic parameters will be assessed within a maximum of 15 days after the recruitment visit. Subjects with type III VWD will undergo a second pharmacokinetic study 6 months after the first PK analysis.
2. Whenever a bleeding treated in the hospital occurs throughout the 12 month follow-up period.
3. Whenever a surgery or invasive procedure occurs throughout the 12 month follow-up period.

Secondary Objective

1. Determine the long term clinical efficacy of prophylactic and/or on-demand treatment.
2. Evaluate the clinical safety, as well as the immunogenicity and thrombogenicity of the product.
3. Evaluate the tolerance to the product administration

Secondary Endpoints

1. Evaluate long term clinical efficacy of prophylactic and/or on-demand treatment studying concentrate requirements and the number of treated haemorrhagic episodes.
2. Evaluate clinical safety, immunogenicity and thrombogenicity through the detection of the presence of FVIII and FVW inhibitors and the clinical evaluation of thrombosis in patients undergoing surgeries or invasive procedures.
3. Evaluate clinical tolerability to the product administration through the detection of adverse reactions, including clinically significant changes in vital signs or lab parameters.

Temporary moments of secondary assessment

1. The clinical safety and tolerance to Fanhdi will be assessed since recruitment and throughout the 12 month follow-up period.
2. Immunogenicity will be measured before the first infusion of the investigational product, every three months throughout the follow-up period and when there exists a clinical suspicion of the formation of inhibitors.
3. Thrombogenicity will be measured in all subjects undergoing surgery or an invasive procedure.

Criteria of inclusion

1. Patients diagnosed with severe hereditary von Willebrand's disease (VWF:RCof<20 IU/dl) type 1, 2 or 3, independent of prior treatment
2. Patients less than 6 years of age
3. Patients that do not adequately respond to treatment with desmopressin
4. Positive anti-HBs and anti-HAV antibodies due to prior exposure or vaccination. If negative, vaccination to hepatitis A and B will be initiated before the first infusion of Fanhdi®
5. Signed informed consent by the patient's legal representative (mother, father or tutor)

Criteria of exclusion

1. The subject has been diagnosed of acquired VWD
2. Patients bleeding at the time of the first infusion or the 10 days prior to the infusion
3. Subjects treated with desmopressin or another VWF containing FVIII concentrate during the 5 days prior to the infusion of the investigational product
4. The subject is known or suspected to have present or past inhibitor activity (antibodies) directed against FVIII or

VWF

5. The subject is known to have history of intolerance to any Fanhdi® containing substance
6. The subject is known to have history of anaphylactic reaction(s) to blood or blood components
7. Subjects presenting severe platelet dysfunctions due to drugs (aspirin, other NSAIDs, etc.) or other pathologies (uremic thrombopathy, hematological diseases)
8. Immunocompromised subjects or HIV positive that have less than 400 CD4+/?l, a viral load >400 copies/ml, platelet count lower than 100x10⁹/l, present any additional factor that elevates the risk of bleeding or that have a life expectancy less than 1 year
9. Subjects presenting anemia (hemoglobin <11 g/dl)
10. Subjects diagnosed with metabolic diseases that are not clinically controlled, such as diabetes mellitus, that could potentially interfere with the interpretations of the study
11. The subject is participating in another clinical study involving an investigational treatment, or participated within the past month
12. If it is anticipated that the subject will be treated with other products containing FVIII or VWF different from Fanhdi® during a period of one year
13. The subject is unlikely to adhere to the protocol requirements of the study
14. Any subject that does not dispose of a frozen plasma sample prior to the first infusion of Fanhdi®

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
23/11/2013	No aportado	No aportado	16/06/2016

Sponsor

Instituto Grifols S.A. España

Can Guasch 2 (Polígono Levante) 08150 Parets del Vallès

Contact Person

Instituto Grifols S.A. - Fanhdi pediatric study VWD

+34 93 571 0584

+34 93 571 0381

mwoodward@grifols.com

Monetary support: Instituto Grifols S.A.]

Centers

Inactive	COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO
	SEVILLA
	SEVILLA
	Unidad de Hemofilia

Medication

Fanhdí
Concentrado y disolvente para solución inyectable
Active Principles:
Experimental

Estado
No iniciado

Tipo Participantes
Sujetos incapaces de otorgar consentimiento ,
Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad
Niños , Lactantes y preescolar

Género

Fases
Fase IV

Participantes
8

Información

Identificador

2012-003450-92

Enfermedad investigada

Enfermedad de von Willebrand severa

Título Científico

EVALUACIÓN DEL PERFIL FARMACOCINÉTICO, EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD DEL FACTOR VON WILLEBRAND CONTENIDO EN FANHDI® (FACTOR ANTI-HEMOFÍLICO HUMANO DOBLEMENTE INACTIVADO) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

1. Evaluar la recuperación in vivo y el perfil farmacocinético de Fanhdi® en una población pediátrica (<6 años) con enfermedad de von Willebrand grave. 2. Evaluar la eficacia del producto como tratamiento en hemorragias. 3. Evaluar la eficacia del producto como profilaxis en cirugías.

Variables de Evaluación Primaria

1. Determinar la semivida y recuperación in vivo de FVW:RCof y FVW:Ag así como la semivida aparente y recuperación in vivo del FVIII:C, y otros parámetros farmacocinéticos después de una única infusión de concentrado de Fanhdi® en pacientes pediátricos con EVW grave.
2. Determinar la eficacia clínica en el tratamiento de episodios hemorrágicos, espontáneos o traumáticos mediante el estudio de la duración y severidad del sangrado, consecución de hemostasia, número de infusiones y dosis total

requerida

para cada episodio hemorrágico.

3. Determinar la eficacia clínica como profilaxis en pacientes sometidos a cirugías y procedimientos invasivos mediante el estudio de la duración y gravedad del sangrado y la consecución de hemostasia.

Momentos temporales de evaluación primaria

1. Los parámetros farmacocinéticos serán evaluados en un máximo de 15 días después de la visita de reclutamiento. Los sujetos con EVW tipo III se someterán a un segundo estudio farmacocinético 6 meses después del primer análisis farmacocinético.
2. Siempre que ocurra un sangrado tratado en el hospital a lo largo de los 12 meses de seguimiento.
3. Siempre que ocurra una cirugía o un procedimiento invasivo a lo largo de los 12 meses de seguimiento.

Objetivo Secundario

1. Determinar la eficacia clínica a largo plazo de la profilaxis y/o el tratamiento a demanda.
2. Evaluar la seguridad clínica, así como la inmunogenicidad y la trombogenicidad del producto.
3. Evaluar la tolerancia a la administración del producto.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

1. Evaluar la eficacia clínica a largo plazo de la profilaxis y/o el tratamiento a demanda mediante el estudio de los requerimientos de concentrado y del número de episodios hemorrágicos tratados.
2. Evaluar la seguridad clínica, así como la inmunogenicidad y la trombogenicidad del producto mediante la detección de la presencia de inhibidores de FVIII y del FVW y la evaluación clínica de trombosis en aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos o invasivos.
3. Evaluar la tolerancia a la administración del producto mediante la detección de reacciones adversas, incluyendo cambios clínicamente significativos en los signos vitales o parámetros de laboratorio.

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. La seguridad clínica y la tolerancia a Fanhdi se evaluará desde el reclutamiento a lo largo de los 12 meses de seguimiento.
2. La inmunogenicidad se evaluará antes de la primera infusión del producto en investigación, cada tres meses a lo largo del período de seguimiento y cuando exista una sospecha clínica de formación de inhibidores.
3. La trombogenicidad se evaluará en todos los sujetos que se sometan a cirugías o a procedimientos invasivos.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes diagnosticados con EVW hereditaria grave (VWF:RCof < 15-20 UI/dl), de tipo 1, 2 y 3, independientemente del tratamiento previo.
2. Pacientes menores de 6 años de edad.
3. Pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento con desmopresina.
4. Anticuerpos anti-HBs y anti-HVA positivos por exposición previa o vacunación. Si son negativos se iniciará la vacunación para las hepatitis A y B antes de la primera infusión de Fanhdi®.
5. Firma del consentimiento informado por parte del representante legal del paciente (madre, padre o tutor).

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que presenten enfermedad de von Willebrand adquirida.

2. Pacientes que presenten un episodio hemorrágico en el momento de la primera infusión del fármaco en los 10 días previos a la infusión.
3. Pacientes que hayan sido tratados con desmopresina o con otro concentrado de FVIII conteniendo FVW en los 5 días previos a la infusión del fármaco en estudio.
4. Pacientes que en algún momento de la historia de su enfermedad hayan presentado o presenten anticuerpos anti-FVW o anti-FVIII (>0.5 UB).
5. Pacientes con alergias conocidas a alguno de los componentes de Fanhdi®
6. Pacientes con historia conocida de reacciones graves o frecuentes a productos derivados del plasma.
7. Pacientes que presenten alteraciones de la función plaquetaria de forma relevante, debido a fármacos (aspirina, otros AINEs, etc.) o a otras patologías (trombopatía urémica, enfermedades hematológicas).
8. Pacientes inmunocomprometidos o HIV positivos que tengan menos de 400 CD4+/?l, carga viral mayor a 400 copias/ml, recuento plaquetario menor a 100x10⁹/l, presenten algún factor adicional que aumente el riesgo hemorrágico o tengan un pronóstico de vida inferior a 1 año.
9. Paciente que presente anemia (hemoglobina < 11 g/dl).
10. Paciente que padezca enfermedades metabólicas no controladas clínicamente, como diabetes mellitus, que pudiera interferir con las interpretaciones del estudio.
11. Haber participado en otros ensayos clínicos o haber recibido cualquier otro fármaco en investigación durante el mes previo al inicio del estudio.
12. Previsión de que pueda ser tratado con otros productos conteniendo FVIII o FVW diferentes a Fanhdi® en un período de un año.
13. Sospecha de condiciones que pudieran afectar al cumplimiento del protocolo por parte del paciente.
14. Cualquier paciente del que no se disponga de una muestra de plasma congelada previa a la primera infusión de Fanhdi®

Calendario

Autorización

23/11/2013

Inicio de Ensayo

No aportado

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

16/06/2016

Promotor

Instituto Grifols S.A. España

Can Guasch 2 (Polígono Levante) 08150 Parets del Vallès

Contact Person

Instituto Grifols S.A. - Fanhdi pediatric study VWD

+34 93 571 0584

+34 93 571 0381

mwoodward@grifols.com

Monetary support: Instituto Grifols S.A.]

Centros

Inactivo

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL
VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Unidad de Hemofilia

Medicamentos

Fanhdi

Concentrado y disolvente para solución inyectable

Principios Activos:

Experimental



REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Identificador
Autorización
Estado

2012-003450-92

23/11/2013

No iniciado

Página 9 de 9