

# پروتکل کارآزمایی بالینی مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران

۱۴۰۵/۰۴/۱۰

## یک مطالعه اکتشافی به منظور ارزیابی ارتباط دوز با پاسخ در پارامترهای فارماکودینامیک داروی آریوسون در بیماران مبتلا به هموفیلی A/B با مهارکننده

### چکیده پروتکل

#### هدف از مطالعه

پیدا کردن ارتباط دوز با پاسخ

#### طراحی

مطالعه تصادفی شده، تک دوز، دوسوکور، متقاطع پنج سوپه، با استفاده از 4 دوز (10، 30، 90، 270 میکروگرم در کیلوگرم) آریوسون و یک دوز نووسون (30 میکروگرم در کیلوگرم) به ارزیابی پارامترهای فارماکودینامیک (آنالیز جنریشن ترومبین) می پردازد. بیماران به صورت تصادفی به یک توالی دوز بر اساس طراحی متقاطع 5 سوپه تخصیص داده می شوند تا پنج انفورزیون دریافت کنند که هر کدام با یک دوره استراحت 3 روزه از هم جدا می شوند بیمار و محقق نسبت به دارو کور هستند و دارو توسط فرد شخص سوم آماده میشود. بیمار قبل از دریافت دوز دارو و شروع خونگیری بستری میشود. نمونه خون برای ارزیابی پارامتر فارماکوکینتیک (فعالیت انعقادی فاکتور هفت در غلظت پلاسما) و پارامترهای فارماکودینامیک (آنالیز جنریشن ترومبین) ده دقیقه قبل از تزریق دارو، 10 دقیقه، 20 دقیقه، 1، 5، 8، 12، 24 و 30 ساعت بعد از بیمار گرفته می شود (در هر بار خونگیری مقدار حداقل 5 میلی لیتر خون گرفته میشود). دی دایمر و فرگمنت پروترومبین 1.2 بر روی نمونه های اولیه در زمان های انتخابی (10 دقیقه قبل، 20 دقیقه، 1، 5، 12 و 24 ساعت بعد) انجام میشود

#### نحوه و محل انجام مطالعه

مطالعه تک مرکزی در درمانگاه جامع کانون هموفیلی ایران انجام میشود. تست های روتین بیوشیمی، هماتولوژی، ویروسی، انعقادی در آزمایشگاه محل مطالعه انجام میشوند. تمامی بررسی های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک توسط آزمایشگاه مرکزی که به درمان ها کور هستند انجام میشود. خون وریدی محیطی از آرنجی گرفته خواهد شد که انفورزیون در آن انجام نشده است. بعد از ساترفیوژ کردن نمونه ها پلاسما حاصل شده در کربوویال ها الیکه می شوند. الیکه ها در جعبه های مخصوص نمونه قرار داده میشوند و در فریزر منفی 80 درجه در اسرع وقت قرار داده می شوند. نمونه ها به صورت دوره ای و یا پس از پایان بیمارگیری به آزمایشگاه مرکزی ارسال می شود

#### شرکت کنندگان/شرایط ورود و عدم ورود

مرد بالای 12 سال هموفیلی آ ب مهارکننده بالای 5 بتسدا عدم خونریزی در زمان شروع بدون آنتی بادی فاکتور هفت

#### گروه های مداخله

آریوسون، نووسون

#### متغیرهای پیامد اصلی

آنالیز جنریشن ترومبین، دی دایمر، فرگمنت پروترومبین 1.2؛ غلظت پلاسمايي فاکتور هفت

### اطلاعات عمومی

#### علت بروز رسانی

#### نام اختصاری

UGA 2020-01

#### اطلاعات ثبت در مرکز

شماره ثبت کارآزمایی در مرکز: IRCT20161202031193N3

تاریخ تایید ثبت در مرکز: 01-02-2021، 13/11/1399

زمان بندی ثبت: registered\_while\_recruiting

آخرین بروز رسانی: 01-02-2021، 13/11/1399

تعداد بروز رسانی ها: 0

#### تاریخ تایید ثبت در مرکز

01-02-2021، 13/11/1399

#### اطلاعات تماس ثبت کننده

#### نام

امیرحسین سعادت راد

#### نام سازمان / نهاد

آریوزن فارمد

#### کشور

جمهوری اسلامی ایران

#### تلفن

+98 26 3610 6480

#### آدرس ایمیل

saadatirada@aryogen.com

#### وضعیت بیمار گیری

بیمار گیری تمام شده

#### منبع مالی

تاریخ شروع بیمار گیری مورد انتظار

2020-12-29، 09/10/1399

تاریخ پایان بیمار گیری مورد انتظار

2021-02-20، 02/12/1399

تاریخ شروع بیمارگیری تحقق یافته

خالی

تاریخ پایان بیمارگیری تحقق یافته

خالی

تاریخ خاتمه کارآزمایی

خالی

## عنوان علمی کارآزمایی

یک مطالعه اکتشافی به منظور ارزیابی ارتباط دوز با پاسخ در پارامترهای فارماکودینامیک داروی آریوسون در بیماران مبتلا به هموفیلی A/B با مهارکننده

## عنوان عمومی کارآزمایی

مطالعه ی ارزیابی ارتباط دوز با پاسخ آریوسون در بیماران هموفیلی

## هدف اصلی مطالعه

موارد دیگر

## شرایط عمده ورود و عدم ورود به مطالعه

### شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

بیماران هموفیلی A و B دارای مهارکننده به فاکتور FVIII یا IX با بالای BU 5 در زمان غربالگری بیش از دو اپیزود خونریزی در سال دارند و نیازمند درمان با انفوزیون FVII میباشند که در زمان ورود به مطالعه در اپیزود خونریزی نباشند. بیماران مذکر بزرگسال و افراد بالای 12 سال رضایت آگاهانه بیمار اخذ شده باشد. (بیمارانی که ثبت نام می شوند قبل از غربالگری باید رضایت آگاهانه خود را ارائه دهند و از شرایط و ضوابط آزمایش تبعیت نمایند. برای افراد 12 تا 18 سال والدین و یا قیم قانونی وی باید رضایت آگاهانه خود را اعلام نمایند و در صورت امکان رضایت بیمار نیز اخذ شود. برای بیماران معلول فرد قانونی باید رضایت آگاهانه را اعلام نماید). بیماران با رضایت و امکان بستری شدن در زمان تزریق دارو و نمونه گیری در مرکز مطالعه (پنج بار در طول مطالعه).

### شرایط عمده عدم ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

هر گونه اختلال انعقادی اکتسابی یا مادرزادی نظیر بیماری کبد (هیپاتیت)، کمبود ویتامین ک، اورمی، تومور بدخیم، آنتی‌بادی علیه فاکتور هفت رژیم پیشگیری از خونریزی ادامه دار با آریوسون یا نووسون یا رژیم پیشگیری که فرار است در طول مطالعه شروع شود. تعداد پلاکتها، کمتر از 100.000 در هر میکرولیتر (در ویزیت غربالگری) هرگونه نشانه‌ی کلینیکی یا سابقه‌ی شناخته شده از اختلال ترمبوتیک شریان یا ترومبوز عمیق وریدی و یا آمبولی ریوی HIV مثبت با تعداد CD4+ فعلی کمتر از 200/μl سیرور کبدی رژیم القا تحمل ایمنی فاکتور VIII/IX که برنامه ریزی شده تا در طول مطالعه انجام شود. حساسیت بسیار زیاد به داروی مورد مطالعه مشارکت همزمان بیمار در یک مطالعه دارویی آزمایشی دیگر مشارکت همزمان بیمار در آزمایش یک داروی وارد بازار شده که بر نقاط پایانی اولیه مطالعه ممکن است تاثیر بگذارد. بیماری‌های همراه و یا داروهای مصرفی همراه، یا هر شرایط دیگری که بیمار را با قضاوت محقق تبدیل به واجد شرایط نبودن جهت ورود به مطالعه می کند.

## سن

از سن 12 ساله

## جنسیت

مذکر

## فاز مطالعه

2

## گروه‌های کور شده در مطالعه

- شرکت کننده
- مراقب بالینی
- محقق
- ارزیابی کننده پیامد
- آنالیز کننده داده

## حجم نمونه کل

حجم نمونه پیش‌بینی شده: 12

## تصادفی سازی (نظر محقق)

اختصاص تصادفی به گروه‌های مداخله و کنترل

## توصیف نحوه تصادفی سازی

تصادفی سازی با استفاده از یک لیست تصادفی سازی که توسط یک فرد آمارگر مستقل آماده شده است صورت می گیرد. بیماران به یک درمان (بر اساس درمان های طرح مطالعه) اختصاص داده میشوند. توالی های بر اساس balanced Latin square design و به صورت 1:1 با استفاده از یک وب سیستم تعاملی برنامه ریزی شده اند.

## کور سازی (به نظر محقق)

دو سوبه کور

## توصیف نحوه کور سازی

کورسازی توسط یک شخص سوم (پرستار یا داروساز) که سرنگ های غیر قابل تشخیص با دوز بیمار و لیبل آن آماده می کند انجام خواهد شد. تمامی افراد درگیر در طرح کور هستند به جز پرستار یا داروسازی که مسئول آماده سازی داروها می باشد و مانیتور غیرکور که مسئول نظارت بر درستی انجام عملیات کورسازی است.

## دارو نما

ندارد

## اختصاص به گروه‌های مطالعه

مقطوع

## سایر مشخصات طراحی مطالعه

مطالعه اکتشافی جهت ارزیابی ارتباط دوز با پاسخ در پارامترهای فارماکودینامیک به عنوان نقاط پایانی جایگزین کارآیی دارو

## کد ثبت در سایر مراکز ثبت بین‌المللی

خالی

## تاییدیه کمیته‌های اخلاق

### 1

#### کمیته اخلاق

#### نام کمیته اخلاق

دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

#### آدرس خیابان

میدان ونک - خیابان ملاصدرا - خیابان شیخ بهایی جنوبی - کوچه

شهید نصرتی-دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)

#### شهر

تهران

#### استان

تهران

#### کد پستی

8174673461

#### تاریخ تایید

1399/09/19, 2020-12-09

#### کد کمیته اخلاق

IR.BMSU.REC.1399.502

## بیماری‌های (موضوعات) مورد مطالعه

### 1

#### شرح

هموفیلی مادرزادی نوع آ دارای مهارکننده

#### کد ICD-10

D66

#### توصیف کد ICD-10

Hereditary factor VIII deficiency

### 2

#### شرح

هموفیلی مادرزادی نوع ب دارای مهارکننده

#### کد ICD-10

D67

#### توصیف کد ICD-10

Hereditary factor IX deficiency

1

شرح متغیر پیامد

پارامترهای فارماکودینامیک اولیه TGA

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

ده دقیقه قبل از تزریق، 10 دقیقه، 20 دقیقه، 1، 3، 5، 8، 12، 24 و 30 ساعت پس از تزریق نووسون یا آریوسون

نحوه اندازه‌گیری متغیر

TGA توسط دستگاه ST-Genesia® Thrombin Generation (System (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France اندازه گیری می شود. Genesia® یک دستگاه تمام اتوماتیک برای آنالیز TG می باشد. در مقایسه با ST Genesia CAT assay® نرمال سازی هر پارامتر TG را بر اساس یک پلاسمای مرجع برای هر آزمون با هدف کاهش تنوع آزمایشگاهی و همچنین تنوع بین دوره های اندازه گیری متفاوت فراهم می کند.

متغیر پیامد ثانویه

1

شرح متغیر پیامد

پارامترهای فارماکودینامیک: D-Dimer, F1.2

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

ده دقیقه قبل از تزریق، 20 دقیقه، 1، 5، 12 و 24 ساعت پس از تزریق

نحوه اندازه‌گیری متغیر

روش های آنالیتیکال معتبر توسط آزمایشگاه مرکزی

2

شرح متغیر پیامد

اندازه گیری سطح خونی فاکتور هفت (FVII:C)

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

ده دقیقه قبل از تزریق، 10 دقیقه، 20 دقیقه، 1، 3، 5، 8، 12، 24 و 30 ساعت پس از تزریق نووسون یا آریوسون.

نحوه اندازه‌گیری متغیر

ارزیابی فارماکوکینتیک سطح پلاسمای فعالیت فاکتور هفت (FVII:C) با استفاده از commercial Staclot® (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France) Vlla-recombinant tissue factor assay (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France) اندازه گیری میشود.

گروه‌های مداخله

1

شرح مداخله

گروه مداخله: انفوزیون تک دوز بیوسیمیلار اپتاکوگ آلفا فعال شده (آریوسون) 10 میکروگرم در کیلوگرم در آرنجی که خونگیری از آن انجام نشده است (بعد از ریکانستیتیوت کردن پودر لیوفیلیزه با حلال دارو) // ساخت شرکت آریوزن فارمد

طبقه بندی

درمانی - داروها

2

شرح مداخله

گروه مداخله: گروه مداخله: انفوزیون تک دوز بیوسیمیلار اپتاکوگ آلفا فعال شده (آریوسون) 30 میکروگرم در کیلوگرم در آرنجی که خونگیری از آن انجام نشده است (بعد از ریکانستیتیوت کردن پودر لیوفیلیزه با حلال دارو) // ساخت شرکت آریوزن فارمد

طبقه بندی

3

شرح مداخله

گروه مداخله: گروه مداخله: انفوزیون تک دوز بیوسیمیلار اپتاکوگ آلفا فعال شده (آریوسون) 90 میکروگرم در کیلوگرم در آرنجی که خونگیری از آن انجام نشده است (بعد از ریکانستیتیوت کردن پودر لیوفیلیزه با حلال دارو) // ساخت شرکت آریوزن فارمد

طبقه بندی

درمانی - داروها

4

شرح مداخله

گروه مداخله: گروه مداخله: انفوزیون تک دوز بیوسیمیلار اپتاکوگ آلفا فعال شده (آریوسون) 270 میکروگرم در کیلوگرم در آرنجی که خونگیری از آن انجام نشده است (بعد از ریکانستیتیوت کردن پودر لیوفیلیزه با حلال دارو) // ساخت شرکت آریوزن فارمد

طبقه بندی

درمانی - داروها

5

شرح مداخله

گروه کنترل: انفوزیون تک دوز اپتاکوگ آلفا فعال شده (نووسون) 30 میکروگرم در کیلوگرم در آرنجی که خونگیری از آن انجام نشده است (بعد از ریکانستیتیوت کردن پودر لیوفیلیزه با حلال دارو) // ساخت شرکت نوو نوردیسک

طبقه بندی

درمانی - داروها

مراکز بیمار گیری

1

مرکز بیمار گیری

نام مرکز بیمار گیری

درمانگاه جامع کانون هموفیلی ایران

نام کامل فرد مسوول

محمد رضا بقایی پور

آدرس خیابان

تقاطع خ زرتشت و فلسطین

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1415863675

تلفن

+98 21 8891 0001

ایمیل

mrbaghaipour@yahoo.com

حمایت کنندگان / منابع مالی

1

حمایت کننده مالی

نام سازمان / نهاد

آریوزن فارمد

نام کامل فرد مسوول

**نام کامل فرد مسوول**  
دکتر حسن ابوالقاسمی  
**موقعیت شغلی**  
استاد- ریاست دانشگاه  
**آخرین مدرک تحصیلی**  
فوق تخصص  
**سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها**  
انکولوژی اطفال  
**آدرس خیابان**  
خیابان ملاصدرا، خیابان شیخ بهایی جنوبی، ک شهید نصرتی  
**شهر**  
تهران  
**استان**  
تهران  
**کد پستی**  
8174673461  
**تلفن**  
3131 8248 21 98+  
**ایمیل**  
h.abolghasemi.ha@gmail.com

### فرد مسوول به روز رسانی اطلاعات

**اطلاعات تماس**  
**نام سازمان / نهاد**  
آریوزن فارمد  
**نام کامل فرد مسوول**  
امیرحسین سعادت‌ری راد  
**موقعیت شغلی**  
مدیر پروژه ثبت فاکتور هفت در اروپا  
**آخرین مدرک تحصیلی**  
Ph.D  
**سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها**  
داروسازی  
**آدرس خیابان**  
کیلومتر 24 جاده مخصوص تهران کرج، نبش خ تاجبخش، پ 140  
**شهر**  
تهران  
**استان**  
تهران  
**کد پستی**  
3164819711  
**تلفن**  
6480 3610 26 98+  
**ایمیل**  
saadatirada@aryogen.com

### برنامه انتشار

**فایل داده شرکت کنندگان (IPD)**  
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست  
**پروتکل مطالعه**  
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست  
**نقشه آنالیز آماری**  
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست  
**فرم رضایتنامه آگاهانه**  
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست  
**گزارش مطالعه بالینی**  
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست  
**کدهای استفاده شده در آنالیز**  
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست  
**نظام دسته‌بندی داده (دیکشنری داده)**

امیرحسین سعادت‌ری راد  
**آدرس خیابان**  
کیلومتر 24 جاده مخصوص تهران کرج، نبش خ تاجبخش، پ 140  
**شهر**  
تهران  
**استان**  
تهران  
**کد پستی**  
3164819711  
**تلفن**  
6480 3610 26 98+  
**ایمیل**  
saadatirada@aryogen.com  
**ردیف بودجه**  
**کد بودجه**  
**آیا منبع مالی همان سازمان یا نهاد حمایت کننده مالی است؟**  
بلی  
**عنوان منبع مالی**  
آریوزن فارمد  
**درصد تامین مالی مطالعه توسط این منبع**  
100  
**بخش عمومی یا خصوصی**  
خصوصی  
**مبدا اعتبار از داخل یا خارج کشور**  
داخلی  
**طبقه بندی منابع اعتبار خارجی**  
خالی  
**کشور مبدا**  
کشور  
**طبقه بندی موسسه تامین کننده اعتبار**  
صنعتی

### فرد مسوول پاسخگویی عمومی کارآزمایی

**اطلاعات تماس**  
**نام سازمان / نهاد**  
آریوزن فارمد  
**نام کامل فرد مسوول**  
امیرحسین سعادت‌ری راد  
**موقعیت شغلی**  
مدیر پروژه ثبت فاکتور هفت در اروپا  
**آخرین مدرک تحصیلی**  
Ph.D  
**سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها**  
داروسازی  
**آدرس خیابان**  
کیلومتر 24 جاده مخصوص تهران کرج، نبش خ تاجبخش، پ 140  
**شهر**  
تهران  
**استان**  
تهران  
**کد پستی**  
3164819711  
**تلفن**  
6480 3610 26 98+  
**ایمیل**  
saadatirada@aryogen.com

### فرد مسوول پاسخگویی علمی مطالعه

**اطلاعات تماس**  
**نام سازمان / نهاد**  
دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

هنوز تصميم نگرفته ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نيست