

Multicenter, open-label, langdurige (52 weken) studie met dalteparinenatrium injectie (FRAGMIN®) en met één enkele groep om de veiligheid en werkzaamheid te begrijpen bij patiënten met maligniteiten en symptomatische veneuze trombo-embolie

Gepubliceerd: 27-01-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling van de studie bestaat uit het bepalen van het percentage grote bloedingen bij kankerpatiënten die een vervolgbehandeling krijgen met dalteparine (> 6 maanden en maximaal 12 maanden) om recidiverende symptomatische veneuze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33828

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FRAG-A001-401

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

bloedvatobstructie, kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: The Sponsor; Eisai Inc; will finance this clinical trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase IV, Maligniteit, Tromboembolie, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor de veiligheid is een vergelijking van het aantal ernstige bloedingen met intervallen van 2-6 maanden en 6-12 maanden.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is het beoordelen van het aandeel proefpersonen met symptomatische, nieuwe of recidiverende DVT van de onderste extremiteiten, PE of CVT, optredend terwijl de patiënt behandeld wordt met dalteparine.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor de veiligheid zijn het beoordelen van het aantal ernstige en lichte bloedingen met intervallen van een maand. Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid omvatten het beoordelen van de tijd tot symptomatische, objectief gedocumenteerde DVT, PE of CVT en de tijd vanaf de datum van de eerste behandeling tot de datum van de eerste objectieve documentatie van VTE.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dalteparinenatrium (Fragmin®) is een laagmoleculairgewichtheparine (LMWH), geproduceerd door de afbraak van heparine, een glycosaminoglycaan behorend tot de biologisch actieve stoffen die zich in de darmmucosa bevinden. Dalteparine is in december 1994 voor de eerste keer in de VS goedgekeurd voor de primaire profylaxe van diepe veneuze trombose (DVT) bij patiënten die een abdominale chirurgische ingreep ondergaan. Op 1 mei 2007 heeft de FDA dalteparine goedgekeurd voor de verlengde behandeling van symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) (proximale DVT en/of PE), om recidief van VTE bij patiënten met kanker te verminderen. De pathogene mechanismen van trombose bij kankerpatiënten hebben betrekking op een complexe interactie tussen de tumorcel, de patiënt en het hemostatische systeem. Vergeleken met personen zonder kanker ontwikkelen kankerpatiënten veel eerder veneuze trombo-embolie (VTE); feitelijk kan VTE de eerste bevinding zijn die wijst op occulte kanker. Meerdere retrospectieve onderzoeken hebben aangetoond dat met kanker geassocieerde trombose een belangrijke aanwijzing is die vroeger te weinig onderkend en ook onderbehandeld werd. Vergeleken met kankervrije personen met symptomatische VTE doen zich bij kankerpatiënten met VTE eerder een recidief en behandelinggerelateerde complicaties voor in de vorm van bloeding. Bij sectie is VTE gemeld bij maar liefst 30% van de overleden kankerpatiënten. Het CLOT-onderzoek [*Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin (Dalteparin, Fragmin®) versus Oral Anticoagulant Therapy for Long Term Anticoagulation in Cancer Subjects with Venous Thromboembolism*] was het eerste multinationale prospectieve gerandomiseerde klinische experimentele onderzoek bij een algemene kankerpopulatie dat de duidelijke superioriteit van behandeling met LMWH voor secundaire profylaxe aantoonde, vergeleken met de standaard therapie in de vorm van vitamine K-antagonisten (orale antistollingsmiddelen); bij kankerpatiënten met bevestigde DVT van de onderste extremiteiten, PE of beide.

Aangezien er bij deze patiëntenpopulatie op dit moment geen gegevens zijn over behandeling met dalteparine na zes maanden, zal dit onderzoek de veiligheid en werkzaamheid van behandeling met dalteparine tot 52 weken beoordelen bij proefpersonen met kanker en VTE.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie bestaat uit het bepalen van het percentage grote bloedingen bij kankerpatiënten die een vervolgbehandeling krijgen met dalteparine (> 6 maanden en maximaal 12 maanden) om recidiverende symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) te voorkomen. Bij alle patiënten zal het percentage voor grote bloedingen worden geëvalueerd. Voor alle patiënten bestaan de secundaire doelstellingen uit het bepalen van

het volgende: 1) het percentage voor recidiverende VTE*s tijdens de behandeling; 2) duur tot recidiverende symptomatische VTE; 3) het percentage voor kleine bloedingen; 4) duur tot eerste grote bloeding; 5) duur tot eerste bloeding (gelijk welke bloeding); en 6) de veiligheid en verdraagbaarheid van een vervolgbehandeling met dalteparine.

Bijkomende secundaire doelstellingen bestaan uit het evalueren van het nut van het meten van de werking voor anti-factor-Xa (anti-Xa) bij het onder controle brengen van een dosisaanpassing voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of patiënten die een ernstige nierfunctiestoornis ontwikkelen (creatinineklaring < 30 ml/min.).

Onderzoeksopzet

Patiënten met een actieve maligniteit en een pas vastgestelde symptomatische proximale diepe veneuze trombose van de onderste ledematen, longembolie of beide zullen binnen de 48 uur van de diagnose van VTE en vóór het aanvankelijk studiebezoek gescreend worden aan de hand van lichamelijke onderzoeken, ecg en klinische laboratoriumtests. Patiënten die aan alle criteria voor deelname voldoen en aan geen enkel criterium voor uitsluiting, zullen in de studie worden opgenomen. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan de studie, krijgen tijdens de eerste 4 weken eenmaal per dag 200 IE/kg dalteparine, waarna de dosering voor de resterende 48 weken verlaagd wordt tot 150 IE/kg per dag. Patiënten (behalve diegenen met ernstige nierinsufficiëntie) komen in week 1, 4, 8, 12, 24, 36, 48 en 52 terug naar de kliniek voor werkzaamheids- en veiligheidsbeoordelingen, terwijl er in week 16, 20, 28, 32, 40 en 44 met hen telefonisch contact zal worden opgenomen. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie komen in week 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 en 52 naar de kliniek terug.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dalteparine zal tijdens de eerste 4 weken (28 ± 5 dagen) eenmaal per dag worden toegediend bij een dosering van 200 IE/kg en zal daarna tijdens de duur van de studie (maximaal 48 weken) verlaagd worden tot 150 IE/kg. Dalteparinenatrium (Fragmin) wordt verstrekt in multidosis flacons van 25.000 IE/ml en voorgevulde spuit met een enkelvoudige dosis. De totale dagelijkse dosis mag maximaal 18.000 IE zijn. De behandeling wordt maximaal 12 maanden (52 weken) voortgezet of tot een van de volgende situaties van toepassing is: 1) nieuwe of recidiverende VTE; 2) ontwikkeling van centrale veneuze trombose van een of beide bovenste ledematen, nek of borstkas; 3) bloeding waardoor een antistollingstherapie definitief moet worden stopgezet; 4) een ander ongewenst voorval waardoor het studiegeneesmiddel moet worden stopgezet; 5) intrekking van de geïnformeerde toestemming, of 6) de hoofdonderzoeker haalt de patiënt om een andere significante medische reden uit de studie.

Inschatting van belasting en risico

De patiënt kan gaan bloeden (wanneer normale doses worden toegediend komt dit echter zelden voor).

De productie van bepaalde stoffen door de lever kan toenemen, maar hiervan is niet aangetoond dat dit schadelijk is.

Als de patiënt een kunsthartklep heeft, kan behandeling met FRAGMIN® onvoldoende zijn om een bloedstolsel te voorkomen en kunt de patiënt een stolsel in de hartklep ontwikkelen.

De patiënt kan een bloeditstorting krijgen op de plaats waar u bent geïnjecteerd. In zeer zeldzame gevallen kunnen bloeditstortingen bij de wervelkolom ontstaan wanneer FRAGMIN® tegelijk met spinale anesthesie of punctie wordt gebruikt.

In zeldzame gevallen kan het aantal bloedplaatjes (stollingscellen) in de bloed afnemen.

Na langetermijnbehandeling met een vergelijkbaar medicijn met de naam heparine is osteoporose opgetreden (een afname van de botdichtheid die ertoe leidt dat botten makkelijk breken). Het is mogelijk dat dit ook bij FRAGMIN® gebeurt.

Medicijnen zoals FRAGMIN® kunnen in zeldzame gevallen tijdelijk spierzwakte, verlies van gevoel of veranderingen in de hartslag veroorzaken.

In zeldzame gevallen kunnen allergische reacties optreden (sommige patiënten hebben licht haarverlies, huiduitslag of jeuk gemeld). In een paar gevallen zijn ernstige allergische reacties opgetreden.

Symptomen van een allergische reactie kunnen bestaan uit huiduitslag, galbulten, jeuk en/of ademhalingsmoeilijkheden, samendrukken van de keel, zwelling van lippen, tong of gezicht. In zeldzame gevallen kan een allergische reactie leiden tot de dood.

Overige risico's: Als er een CT-scan wordt uitgevoerd, zal de patiënt worden blootgesteld aan een kleine hoeveelheid straling. Bij de MRI-scan wordt de patiënt niet aan röntgenstraling blootgesteld. De patiënt zal stil op uw rug moeten liggen in de MRI-scanner, wat een krappe ruimte is. Dit kan lastig zijn als de patiënt bang is voor kleine ruimten (claustrofobie).

Risico's in verband met het afnemen van bloed omvatten: ongemak tijdens bloedafname of gedurende korte tijd daarna, blauwe plekken of bloedingen op de prikplaats en, in zeldzame gevallen, infectie op de prikplaats. Andere mogelijke bijwerkingen van bloedafname zijn een licht gevoel in het hoofd en/of flauwvallen.

De effecten van het onderzoeksgeneesmiddel op een ongeboren baby zijn onbekend. Vrouwen die seksueel actief zijn en/of zwanger kunnen worden wordt gevraagd om gedurende het gehele onderzoek een acceptabele anticonceptiemethode te gebruiken.

Tijdens de studie zullen de patiënten de volgende tests ondergaan:

- Toestemmingsverklaring ondertekenen
- Lichamelijk onderzoek
- Performance Status
- Vitale functies (incl. lengte, gewicht, hartslag, bloeddruk, temperatuur)
- Hematologie, Coagulatie, Bloed chemie

- ECGs
- Serum zwangenschapstest

Contactpersonen

Publiek

Eisai

100 Tice Blvd.
Woodcliff Lake, NJ 07677
US

Wetenschappelijk

Eisai

100 Tice Blvd.
Woodcliff Lake, NJ 07677
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijdsbereik: proefpersonen moeten ≥ 18 jaar zijn.
2. Zowel mannelijke als vrouwelijke proefpersonen komen in aanmerking voor inclusie.
3. Vrouwen moeten onvruchtbaar zijn als gevolg van een chirurgische sterilisatie, bestraling

of menopauze (één jaar na aanvang). Vruchtbare vrouwen moeten bereid zijn om zich aan een aanvaardbare anticonceptiemethode te houden.

4. Bij de proefpersonen moet recentelijk de diagnose symptomatische proximale diepe veneuze trombose van het onderste lidmaat, longembolie of beide gesteld zijn.

5. Proefpersonen moeten een actieve maligniteit hebben, gedefinieerd als een diagnose van kanker (met uitzondering van basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid), binnen zes maanden voor inclusie, waarbij ze een behandeling voor kanker ontvangen hebben of ontvangen, of moeten gedocumenteerde recidiverende of metastatische kanker hebben.

6. Voorafgaand aan de inclusie mogen de proefpersonen geen therapeutische doses van een antistollingsbehandeling ontvangen hebben (waaronder LMWH) gedurende > 48 uur (of > 4 doses binnen 48 uur). Proefpersonen mogen binnen 4 uur voorafgaand aan de inclusie geen ongefractioneerde heparine ontvangen hebben.

7. ECOG-performancestatus van 0, 1 of 2.

8. Proefpersonen moeten een levensverwachting hebben van > 6 maanden.

9. Proefpersonen moeten een bloedplaatjestelling hebben van > 75.000 mm³.

10. De proefpersoon mag geen orale antistollingsbehandeling ontvangen voor gelijktijdige aandoeningen.

11. Proefpersonen mogen binnen twee weken voorafgaand aan inclusie in het onderzoek geen actieve of ernstige episoden van bloedingen hebben gehad.

12. Proefpersonen moeten in staat zijn de geplande controles na te leven.

13. Proefpersonen moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen met een hoog risico op een ernstige bloeding (bijv. recente neurochirurgische ingreep, voorgeschiedenis van intracranieële bloeding, acuut ulcus gastroduodenalis, enz.).

2. Proefpersonen op hemodialyse.

3. Proefpersonen bij wie eerder een Greenfield-filter of ander apparaat is geplaatst om embolisatie van diepe veneuze trombose (DVT) te voorkomen.

4. Proefpersonen met een bekende contra-indicatie voor het gebruik van heparine (bijv. heparinegeïnduceerde trombocytopenie).

5. Proefpersonen met een bekende overgevoeligheid voor heparine, dalteparine, andere laagmoleculairgewichtheparines of varkensproducten.

6. Proefpersonen die op dit moment deelnemen aan een ander klinisch experimenteel onderzoek dat antistollingstherapie omvat (met uitzondering van aspirine), proefpersonen die in de 30 dagen voorafgaand aan de inclusie in het onderzoek deelnemen aan een ander klinisch experimenteel onderzoek dat antistollingstherapie omvat (met uitzondering van aspirine), of proefpersonen die voorafgaand aan de inclusie in het onderzoek actief onderzoeksgeneesmiddelen/behandelingen met antistollingstherapie (met uitzondering van aspirine x 3) gebruiken.

7. Proefpersonen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

8. Proefpersonen met niet-beheerste hypertensie, gekenmerkt door een aanhoudende

systolische druk > 170 mmHg en/of diastolische druk > 100 mmHg.

9. Proefpersonen met een ernstige concomiterende systemische aandoening (bijvoorbeeld actieve infectie, waaronder hiv, of hartziekte) die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon zou aantasten om het onderzoek te voltooien.

10. Elke aandoening die de proefpersoon naar de mening van de onderzoeker ongeschikt zou maken.

11. Proefpersonen met acute leukemie.

12. Proefpersonen met een erfelijke aanleg voor stolsels.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-08-2010
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fragmin
Generieke naam:	Dalteparin sodium
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2008-005236-32-NL
CCMO	NL26280.060.08