

Prospectieve, open-label studie naar andexanet alfa bij patiënten die een factor Xa-remmer krijgen en een acute ernstige bloeding hebben (ANNEXA-4)

Gepubliceerd: 18-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire effectiviteitsdoelstellingen:- Het aantonen van de afname van de anti-fXa-activiteit na behandeling met andexanet.- Het evalueren van de hemostatische effectiviteit na behandeling met andexanet.Secundaire effectiviteitsdoelstelling:- Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45055

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ANNEXA-4

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

acute ernstige bloeding

Aandoening

Acute Major Bleeding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

Overige ondersteuning: Portola Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute ernstige bloeding, Andexanet alfa, Factor Xa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het eerste primaire effectiviteitseindpunt * d.w.z. percentage verandering in anti-fXa-activiteit ten opzichte van baseline (laatste meting vóór toediening van andexanet) tot het laagste punt (de laagst gemeten concentratie in de periode vanaf 5 minuten vóór de start van de andexanet-toediening tot 10 minuten na het einde van de andexanet-toediening) * zal voor elke patiënt worden berekend als verandering = $100 \% \times (\text{post-baseline}) / \text{baseline}$. Percentage verandering ten opzichte van baseline in anti-fXa-activiteit zal worden bepaald met tweezijdige 95% BI*s. Er zal een niet-parametrisch BI voor de mediaan worden gerapporteerd. Als het niet-parametrisch BI voor de mediaan niet 0 is, wordt de eerste primaire doelstelling geacht te zijn behaald.

Het tweede primaire effectiviteitseindpunt * het percentage patiënten met een effectieve hemostase (uitstekend of goed), zoals beoordeeld door de onafhankelijke EAC * zal worden samengevat als een puntschatting met een asymptotisch 95% betrouwbaarheidsinterval.

De primaire eindpunten, met inbegrip van de specifieke comparators en de specifieke analysesets voor het tweede primaire eindpunt, zullen worden

gerangschikt op een wijze met vaste volgorden en meervoudige vergelijkingen (d.w.z. op hiërarchische wijze).

Bij het beoordelen van de relatie tussen effectieve hemostase en het percentage afname van de anti-fXa-activiteit zal gebruik worden gemaakt van de volgende validatieprocedures. Een analyse van de ROC (Receiver Operator Characteristics) zal het primaire hulpmiddel zijn voor het beoordelen van de relatie. Een toets van verandering in anti-fXa-activiteit (percentage verandering ten opzichte van baseline) bij patiënten die wel en niet effectieve hemostase bereiken, zal worden gebruikt om de ROC-curve te ondersteunen.

Secundaire uitkomstmaten

Er zullen ook twee andere analyses worden gepresenteerd:

- 1) Analyse van "Responders" (patiënten met een hoog percentage afname van de anti-fXa-activiteit) ondersteund door hemostatische effectiviteit.
- 2) Analyse van de cumulatieve verdelingsfunctie (CDF).

Tellingsgegevens zullen worden samengevat door waargenomen percentages en exacte 95% BI's.

Daarnaast zullen andere analyses worden uitgevoerd die aanpassing van potentieel verstorende variabelen mogelijk maken. Variabelen die de evaluatie van een correlatie tussen het ongedaan maken van anti-fXa-activiteit en effectieve hemostase zouden kunnen verstoren, zijn de anatomische locatie van de bloeding, letselmechanismen (bijv. stomp vs. scherp trauma; traumatisch vs. spontaan), de ernst van het letsel, de ernst van de bloeding, de aanwezigheid en het tijdstip van interventies om de bloeding te stoppen (bijv. endoscopische

cauterisatie van bloedende ulcera, chirurgische ligatie van een bloedend vat)

en de toepassing van stollingsfactoren of hemostatische factoren.

Verdere details over de analysemethoden voor de effectiviteitseindpunten zullen in het statistisch analyseplan (SAP) worden vermeld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Factor Xa remmers vertegenwoordigen de nieuwe klasse anticoagulantie die in toenemende mate worden ingezet. Ze hebben klinisch duidelijke voordelen, maar worden ook geassocieerd met soms ernstige, zelfs levensbedreigende, bloedingen. Tot nu toe bestaat er geen antidotum voor deze middelen. Andexanet alfa is ontwikkeld als specifiek antidotum voor Factor Xa remmers.

Doel van het onderzoek

Primaire effectiviteitsdoelstellingen:

- Het aantonen van de afname van de anti-fXa-activiteit na behandeling met andexanet.
- Het evalueren van de hemostatische effectiviteit na behandeling met andexanet.

Secundaire effectiviteitsdoelstelling:

- Het beoordelen van de relatie tussen de afname van de anti-fXa-activiteit en het bereiken van hemostatische effectiviteit bij patiënten die een fXa-remmer krijgen en die een acute ernstige bloeding en verminderde fXa-activiteit hebben.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, open-label studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen een bolus infuus gedurende 15 -30 minuten meteen gevolgd door een infuus dat inloopt gedurende 2 uur, de dosering is afhankelijk van de anti-stollingsmedicatie die ze gebruiken en van de tijd die verlopen is tussen laatste inname en optreden van de bloeding.

Inschatting van belasting en risico

De vaakst gemelde bijwerkingen die werden gemeld en waarvan wordt vermoed dat ze gerelateerd of mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van andexanet, zijn o.a.:

- * Infusiereacties
- * Vreemde smaak tijdens de infusie
- * Spiertrekkingen in de benen
- * Het gevoel dat het hart snel klopt
- * Gegeneraliseerde jeuk
- * Moeheid

Een ander mogelijk risico dat kan optreden bij gebruik van geneesmiddelen die bloedverdunding ongedaan maken, is de vorming van bloedstolsels. Bloedstolsels kunnen leiden tot beroertes, hartaanvallen, zwelling van de benen en ademhalingsproblemen. Verscheidene experimenten in testbuisjes hebben aangetoond dat er een mogelijkheid bestaat dat andexanet een wisselwerking heeft met bloedeiwitten waardoor het bloed gemakkelijker stolt. Geen van de dieren of mensen die in eerdere studies andexanet hebben gekregen, hebben bloedstolsels ontwikkeld.

Andexanet is een eiwitgeneesmiddel en kan als zodanig allergische reacties veroorzaken die mild of ernstig (anafylaxie) van aard kunnen zijn. Anafylaxie (ernstige allergie) is niet waargenomen bij de 196 deelnemers die met andexanet zijn behandeld. De symptomen van een allergische reactie kunnen bestaan uit netelroos, zwelling van gezicht of keel en een lage bloeddruk. Allergische reacties vereisen mogelijk een medische behandeling met geneesmiddelen, vloeistoffen, of als zich ademhalingsproblemen voordoen, met een plastic buisje om uw luchtpijp te beschermen.

Aangezien andexanet vergelijkbaar is met één van uw natuurlijke stollingsfactoren, is het mogelijk dat een antilichaam tegen andexanet uw natuurlijke stollingsfactor zal herkennen en misschien de normale bloedstolling voor onbekende duur zal verstoren. Geen van de mensen die andexanet hebben gekregen, hebben antilichamen tegen stollingsfactoren ontwikkeld.

Contactpersonen

Publiek

PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

East Grand Avenue 270
South San Francisco, CA 94080
US

Wetenschappelijk

PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.

East Grand Avenue 270
South San Francisco, CA 94080
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)

Een patiënt moet aan alle van de volgende criteria voldoen om in aanmerking te komen voor deelname aan de studie:

- 1) Ofwel de patiënt of zijn of haar medisch gevolmachtigde (of wettelijk aanvaarde aangewezen persoon) is voldoende geïnformeerd over de aard en de risico's van de studie en heeft voorafgaand aan de Screening een schriftelijke geïnformeerde toestemming verstrekt.
- 2) De patiënt moet op het moment van de Screening ten minste 18 jaar zijn.
- 3) De patiënt moet een acute duidelijke ernstige bloedingsepisode hebben waarvoor de anticoagulerende werking dringend ongedaan gemaakt moet worden.

Een acute ernstige bloeding waarvoor de anticoagulerende werking dringend ongedaan gemaakt moet

worden, wordt gedefinieerd door ten minste ÉÉN van de volgende:

* Een acute duidelijke bloeding die potentieel levensbedreigend is, bijv. met tekenen of symptomen van hemodynamische stoornissen, zoals ernstige hypotensie, een slechte huidperfusie,

mentale verwarring, lage urine-output die niet op andere wijze kunnen worden verklaard.;

* Een acute duidelijke bloeding die gepaard gaat met een daling van de hemoglobine waarde van * 2

g/dl, OF een Hgb * 8 g/dl indien er geen baseline-Hgb beschikbaar is.)* Een acute bloeding in een kritiek gebied of orgaan, zoals intraspinaal, pericardiaal of intracraniaal.

4) Bij patiënten met een intracraniale of intraspinale bloeding moet een CT- of MRI-scan zijn gemaakt waarbij de bloeding is aangetoond.

5) De patiënt heeft binnen 18 uur vóór de toediening van andexanet één van de volgende behandelingen gekregen of er wordt aangenomen dat de patiënt deze heeft gekregen:

apixaban,

rivaroxaban, edoxaban of enoxaparine (dosis enoxaparine * 1 mg/kg/d).

6) Voor patiënten met ICH moet er een redelijke verwachting zijn dat behandeling met andexanet binnen 2 uur na de evaluatie van de baselinebeeldvorming zal beginnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Als een patiënt aan één of meer van de volgende criteria voldoet, komt hij of zij niet in aanmerking voor deelname aan de studie:

1. Patiënten worden uitgesloten van deelname als zij staan ingepland om binnen 12 uur een operatie te ondergaan, met uitzondering van minimale invasieve operaties/procedures (bijv. endoscopie, bronchoscopie, centrale lijnen, trepanatie * zie meer voorbeelden in Bijlage G).

2. Een patiënt met ICH heeft één of meer van de volgende:

* Glasgow-comascore < 7

* Geschat intracerebraal hematoomvolume >60 cc zoals bepaald door middel van de CT- of MRI-scan

3. Patiënten met zichtbare, musculoskeletale of intra-articulaire bloedingen als hun kwalificerende bloeding.

4. De patiënt heeft een verwachte overleving van minder dan 1 maand.

5. De patiënt heeft een recente voorgeschiedenis (binnen 2 weken) van een gediagnosticeerd trombotisch voorval (TE) zoals: veneuze trombo-embolie (VTE; bijv. diep-veneuze trombose, longembolie, intracraniale veneuze trombose), myocardiinfarct, gedissemineerde intravasale stolling (DIC), cerebrovasculair accident (CVA), transient ischemic attack (TIA), ziekenhuisopname in verband met onstabiele angina pectoris, of een ernstige perifere vasculaire aandoening binnen 2 weken vóór de Screening (zie Bijlage E voor het DIC-scoringsalgoritme).

6. De patiënt heeft op het moment van de Screening ernstige sepsis of septische shock (zie definitie in Bijlage F).

7. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.

8. De patiënt heeft binnen 7 dagen vóór de Screening één of meer van de volgende geneesmiddelen of bloedproducten gekregen:

* Vitamine K-antagonist (VKA) (bijv. warfarine).

* Dabigatran.

* Protrombinecomplexconcentraatproducten (PCC, bijv. Kcentra®) of recombinant factor VIIa (rfVIIa) (bijv. NovoSeven®).

* Volbloed, plasmafracties.

Opmerking: toediening van bloedplaatjes of geconcentreerde rode bloedcellen (PRBC*s) is

geen exclusie criterium.

9. De patiënt is <30 dagen voorafgaand aan de Screening behandeld met een experimenteel geneesmiddel.

10. Geplande toediening van PCC, vers ingevroren plasma (FFP) of rFVIIa vanaf de Screening tot binnen 12 uur na het einde van de andexanet-infusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-07-2016
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Andexanet alfa
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-001785-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02329327
CCMO	NL53914.018.15