

OPEN-LABEL PROSPECTIEF ONDERZOEK VAN DRIE MAANDEN NAAR THERAPIE MET FRAGMIN® (DALTEPARINENATRIUM-INJECTIE) BIJ KINDEREN MET VENEUZE TROMBO-EMBOLIE MET OF ZONDER MALIGNIE AANDOENINGEN

Gepubliceerd: 01-03-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

* De farmacodynamische (PD) profielen bepalen voor behandelingsdoses van dalteparine bij pediatrische proefpersonen van verschillende leeftijden met veneuze trombo-embolie (VTE), met of zonder kanker, op basis van anti-Xa-(Xa) spiegels en een...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46293

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FRAGMIN

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

bloedstolsel in de ader, VTE

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FRAGMIN, Kinderen, Veneuze trombo-embolie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- * Voor elke leeftijdscohort de mediane dosis dalteparine (IE/kg) bepalen waarmee de therapeutische anti-Xa-spiegel (0,5-1,0 IE/ml) wordt bereikt bij patiënten die hun therapeutische anti-Xa-spiegel bereiken tijdens de dosisaanpassingsfase;
- * De anti-Xa-activiteit versus tijdsprofiel na dalteparinebehandeling wordt verkend met behulp van de analysemethodologie van de populatiefarmacodynamiek. Parameters van de populatiefarmacodynamiek, zoals klaring, distributievolume, absorptiesnelheidconstante, worden geschat op basis van de anti-Xa-spiegels verzameld tijdens de dosisaanpassingsfase, PD-fase en follow-upfase. Leeftijd en andere relevante covariabelen worden verkend bij de analyse van de populatiefarmacodynamiek.

Secundaire uitkomstmaten

- * Het percentage proefpersonen dat een therapeutisch anti-Ax-bereik van 0,5 tot 1,0 IE/ml bereikt tijdens de dosisaanpassingsfase;
- * Het percentage proefpersonen met een objectief gedocumenteerde nieuwe of progressieve symptomatische VTE tijdens de dalteparinebehandeling;

- * Het percentage proefpersonen met progressie, regressie, verdwijning of geen verandering in de kwalificerende VTE tijdens de dalteparinebehandeling;
- * Tijd tot eerste episode van recidiverende VTE tijdens de dalteparinebehandeling.
- * Percentage proefpersonen met een ernstige bloeding tijdens de dalteparinebehandeling;
- * Percentage proefpersonen met een geringe bloeding tijdens de dalteparinebehandeling;
- * Verband tussen een ernstig bloedingsvoorval en de anti-Xa-spiegel tijdens de dalteparinebehandeling, als de gegevens dat mogelijk maken;
- * Beschrijving van de ongewenste voorvallen van de proefpersonen (AE's) tijdens de onderzoeksperiode;
- * Samenvatting van chemie, hematologie, vitale functies en lichamelijke onderzoeken;
- * Tijd tot eerste ernstige bloeding tijdens de dalteparinebehandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het CLOT-onderzoek [*Gerandomiseerde vergelijking van heparine met een laag moleculair gewicht (dalteparine, Fragmin®) versus een behandeling met orale anticoagulantia voor anticoagulatie op lange termijn bij kankerpatiënten met veneuze trombo-embolie*] was het eerste multinationale, prospectieve, gerandomiseerde klinische onderzoek bij een algemene kankerpopulatie om aan te tonen dat LMWH-therapie voor secundaire profylaxe superieur is aan de zorgstandaard waarin gebruik wordt gemaakt van vitamine K-antagonisten (orale anticoagulantia [OAC]) bij kankerpatiënten met bevestigde, symptomatische DVT

in de onderste ledematen, PE of beide.¹ In het CLOT onderzoek waren echter geen pediatrie patiënten opgenomen en er is beperkte informatie over de juiste dalteparinedosering voor de behandeling van VTE bij pediatrie patiënten met kanker.

De FDA heeft aangegeven dat na verlening van goedkeuring een onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van dalteparine bij een pediatrie kankerpopulatie die anticoagulatie nodig had, gerechtvaardigd was. Na een type C bijeenkomst met de FDA op 5 oktober 2015 omvat dit onderzoek nu pediatrie patiënten met en zonder kanker.

Dit fase II, farmacodynamische (PD) onderzoek is bedoeld om informatie te verstrekken die als leidraad kan dienen voor de omstandigheden waaronder dalteparine gebruikt kan worden voor de acute behandeling en secundaire profylaxe van recidiverende VTE bij kinderen met of zonder kanker.

Doel van het onderzoek

* De farmacodynamische (PD) profielen bepalen voor behandelingsdoses van dalteparine bij pediatrie proefpersonen van verschillende leeftijden met veneuze trombo-embolie (VTE), met of zonder kanker, op basis van anti-Xa-(Xa) spiegels en een analysemethodologie van de populatiefarmacodynamiek;

* De mediane dosis (IE/kg) bepalen die nodig is om therapeutische anti-Xa-spiegels (0,5 tot 1,0 internationale eenheden (IE)/ml) te bereiken, op basis van de leeftijd en het gewicht van de proefpersoon. onderzoeksdeelnemer.

Onderzoeksopzet

Een prospectief, multicenter, open-label cohortonderzoek in Noord-Amerika en Europa verdeeld in drie fasen: dosisaanpassingsfase, PD-fase en follow-upfase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De aanvankelijke doses van het onderzoeksmiddel (FRAGMIN® dalteparinenatrium) zijn: > Pasgeborenen tot jonger dan 8 weken krijgen een aanvangsdosis van tweemaal daags 125 IE/kg. > Deelnemers van 8 weken tot 2 jaar (baby) krijgen een aanvangsdosis van tweemaal daags 150 IE/kg. > Deelnemers van 2 jaar tot 12 jaar (peuters tot en met groep 7) krijgen een aanvangsdosis van tweemaal daags 125 IE/kg. > Deelnemers van 12 jaar tot 19 jaar (tieners) krijgen een aanvangsdosis van tweemaal daags 100 IE/kg. Na toediening van de aanvankelijke dosis FRAGMIN® volgt een dosisaanpassingsfase, waarin wordt vastgesteld of deze aanvankelijke dosis voldoende is om het stolsel op te lossen

Inschatting van belasting en risico

De meeste procedures die in het protocol worden beschreven maken ook deel uit van de standaardbehandeling van VTE bij pediatrie patiënten. In het kader

van dit onderzoek wordt het volgende mogelijk extra uitgevoerd:

- Een lichamelijk onderzoek aan het begin van het onderzoek.
- Vergeleken met de standaardbehandeling wordt meer bloed afgenomen. Gedurende de 3 maanden van dit onderzoek wordt, afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van het kind, ongeveer 90-120 ml bloed afgenomen.
- Het onderzoeksmiddel zal twee keer per dag worden toegediend in plaats van een keer per dag.
- Vergeleken met normaal moet de patiënt mogelijk ook meer bezoeken aan het ziekenhuis afleggen, met name als de patiënt niet in het ziekenhuis is opgenomen.
- Tijdinvestering van de patiënt of de ouders voor de telefonische follow-up.

Met betrekking tot de risico*s van het onderzoeksgeneesmiddel: het baten-risicoprofiel van dalteparine is algemeen bekend en gunstig voor de goedgekeurde therapeutische indicaties. Er zijn geen kwantitatieve of kwalitatieve bevindingen die erop duiden dat het veiligheidsprofiel bij pediatrie patiënten afwijkt van het algemene veiligheidsprofiel van dalteparine. De combinatie van de gepubliceerde gegevens en erkenning dat kinderen wereldwijd al meer dan 10 jaar worden behandeld met heparines met een laag moleculair gewicht, met inbegrip van dalteparine voor VTE, buiten de goedgekeurde indicatie, biedt ondersteuning voor de veiligheid van de aanbevolen doses voor de kinderen in dit onderzoek.

Het gebruik van dalteparine is algemeen aanvaard in de huidige pediatrie klinische praktijk. De beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens die het gebruik van dalteparine bij pediatrie patiënten karakteriseren, duiden op een voordeel van het gebruik van dalteparine voor pediatrie patiënten. Deze gegevens en richtlijnen bieden artsen tevens een doelbereik voor anti-Xa en overeenkomstige dalteparinedoses voor het inzetten en sturen van de profylaxe en behandeling van VTE bij pediatrie patiënten. Het is echter belangrijk te weten dat op dit moment geen specifieke dosis kan worden aanbevolen voor alle pediatrie patiënten. De juiste dosis voor deze patiënten blijft aanpasbaar en wordt grotendeels vastgesteld aan de hand van het beoogde anti-Xa-bereik. De pediatrie patiënten in dit onderzoek worden onder nauwgezet klinisch toezicht en bewaking van hun anti Xa spiegel behandeld voor hun VTE. De patiënten hebben verder baat bij de individuele dosismwijzigingen op basis van hun leeftijd en gewicht om het therapeutische anti-Va-doelbereik te bereiken van 0,5 tot 1,0 internationale eenheden [IE]/ml.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street, Office 235/6/127 235
New York 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street, Office 235/6/127 235
New York 10017
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen voldoen aan de inclusiecriteria als alle volgende voorwaarden gelden:

1. Hebben een objectieve diagnose van een veneus trombotisch voorval, gedocumenteerd met een van de volgende aanvaardbare beeldvormingstechnieken binnen 4 dagen na het screening bezoek:

- * Compressie-echo met Doppler (CUD);
- * Computertomografie met/zonder venografie (CT/CTV);
- * Magnetic resonance imaging met/zonder venografie (MRI/MRV);
- * Conventionele venografie (CV);

- * Ventilatie-perfusiescan (V/Q) (voor longslagader);
 - * Spiraal-CT-angiografie (SCTA);
 - * Conventioneel longangiogram (CPA).
2. Hebben naar klinisch oordeel antistollingstherapie nodig.
 3. Zijn bij de screening/baseline in het leeftijdsbereik van * 36 weken zwangerschap en < 19 jaar ten tijde van het screening bezoek.
 4. Hebben formulier voor geïnformeerde toestemming (en, indien van toepassing, van instemming) ondertekend vóór het screening bezoek.;
 5. Voor kankerpatiënten: een diagnose van actieve andere maligniteit dan basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, die momenteel behandeld wordt.;
 6. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen en het risico lopen zwanger te worden moeten een zeer effectieve methode van anticonceptie gebruiken gedurende de studie en tenminste 28 na de laatste dosis van de toegewezen behandeling.;
 7. Bereid zijn om en de mogelijkheid hebben tot het volgen van de geplande bezoeken, het behandelplan, de laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.;
 8. Vrouwelijke patiënten die niet van vruchtbare leeftijd zijn (d.w.z. die voldoen aan minstens een van de volgende criteria):
 - a. hebben postmenopauzale status bereikt, gedefinieerd als volgt: stopzetting van een regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; het niveau van follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum moet binnen het referentiebereik voor postmenopauzale vrouwen van het laboratorium liggen.
 - b. hebben een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie ondergaan;
 - c. hebben medisch bevestigd falen van de eierstokken;
 9. Alle overige vrouwelijke proefpersonen (inclusief vrouwen met afgebonden eileiders) worden beschouwd als vruchtbaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten als een van de volgende voorwaarden geldt:

1. Gewicht * 3,0 kg of > 100 kg bij het screening/baseline bezoek.
2. Aantal bloedplaatjes * 50.000/mm (ondanks relevante medische maatregelen om aantal bloedplaatjes te ondersteunen).
3. Heeft binnen 3 dagen vóór het screening bezoek orale antistollingstherapie gekregen.
4. Voorgeschiedenis van toediening van therapeutische doses van LMWH (laagmoleculairgewichtheparine) of ongefractioneerde heparine gedurende > 4 dagen (of > 8 doses LMWH) voor de kwalificerende VTE.
5. Heeft ongefractioneerde heparine gekregen binnen 3 uur, of LMWH binnen 12 uur, vóór de eerste dosis dalteparine.
6. Acute interventie voor VTE met trombolytische therapie.
7. Proefpersonen met ernstige bloedingen of bloeding stoornissen zoals stollingsstoornissen, eiwit deficientie, diffuse intravasale stolling (DIS), factor deficientie, hemofilie, idiopathisch trombocytopenische purpura (ITP) of de ziekte van Von Willebrand ten tijde van het screening bezoek of een onaanvaardbaar hoog risico van bloedingen naar het oordeel van de onderzoeker zouden niet als kandidaat moeten worden beschouwd.

8. Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) * 5 seconden boven de bovengrens van de normaalwaarde, en die bij menging in een verhouding van 1:1 met normaal plasma gecorrigeerd wordt tot binnen het normale bereik.
9. Protrombinetijd (PT) * 2 seconden boven de bovengrens van de normaalwaarde, en die bij menging in een verhouding van 1:1 met normaal plasma gecorrigeerd wordt tot binnen het normale bereik.
10. Creatinineklaring < 60 ml/min/1.73m² bij proefpersonen > 1 maand oud.
11. Onbeheerste hypertensie gekenmerkt door een aanhoudende systolische druk of diastolische druk > 99 percentiel van de normen voor leeftijd en lengte.
12. Voorgeschiedenis van door heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT).
13. Een aandoening waardoor deelname van de proefpersoon volgens de onderzoeker onveilig of misplaatst is.
14. Deelname in de afgelopen 30 dagen aan een ander klinisch onderzoek met onderzoeksmedicatie.
15. Onvoldoende subcutaan weefsel om subcutane toediening van het geneesmiddel mogelijk te maken.
16. Zwangere vrouwelijke proefpersonen; vrouwelijke proefpersonen die borst voeding geven; mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen die weigeren of niet een zeer effectieve methode van anticonceptie zoals beschreven in dit protocol kunnen gebruiken gedurende de studie en tenminste 28 na de laatste dosis van de toegewezen behandeling.
17. Niet bereid of niet in staat zijn mee te werken aan de geplande follow-upbezoeken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FRAGMIN
Generieke naam:	Dalteparine natrium
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Afgewezen	
Datum:	21-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2016-000394-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00952380
CCMO	NL58046.041.16