

# Een fase 3, open-label, gerandomiseerd, multicenter, gecontroleerd onderzoek voor het beoordelen van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van edoxaban en om de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban te vergelijken met antistollingtherapie als standaardbehandeling bij pediatrische deelnemers vanaf geboorte tot jonger dan 18 jaar met bevestigde veneuze trombo-embolie (VTE)

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

De primaire doelstelling is aantonen dat edoxaban niet inferieur is aan de zorgstandaard (inclusief heparine met laag moleculair gewicht [LMWH] of vitamine K-antagonisten [VKA]) bij de behandeling en secundaire preventie van VTE bij pediatrische...

|                             |                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47183

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Edoxaban Hokusai VTE-onderzoek bij kinderen

## Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

### Synoniemen aandoening

Veneus tromboembolisme, VTE

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Daiichi Sankyo, Inc.

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical Industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** antistollingsmiddel therapie, Kindergeneeskunde, VTE

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het samengestelde eindpunt dat bestaat uit de incidentie van symptomatische, recidiverende veneuze trombo-embolitische aandoeningen, overlijden als gevolg van VTE, en geen verandering of uitbreiding van de trombotische last (zoals gedefinieerd in het protocol) tijdens de eerste drie maanden.

### Secundaire uitkomstmaten

Een samengesteld eindpunt dat bestaat uit de incidentie van symptomatische, recidiverende veneuze trombo-embolitische aandoeningen, overlijden als gevolg van VTE, en geen verandering of uitbreiding van de trombotische last van randomisatie tot de datum van de laatste dosis onderzoeksmiddel + 30 dagen.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De klinische voorstelling van pediatrische veneuze trombo-embolie (VTE) omvat vele verschijningsvormen, zoals kathetergerelateerde trombose, pulmonaire embolie (PE), diepe veneuze trombose (DVT) en sinoveneuze trombose. De meeste pediatrische patiënten (> 95%) met VTE hebben ten minste 1 klinische risicofactor.

Edoxaban is een orale en directe remmer van geactiveerde factor X met voorspelbare farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD). Bijgevolg is de kans groter dat de effecten van de anticoagulantia binnen het therapeutische bereik blijven, waardoor de kans op bloedingen vermindert, en mogelijk de behoefte aan dosisaanpassingen of frequente bewaking wordt geëlimineerd. Deze voordelen kunnen resulteren in een verhoogde patiënttevredenheid en therapietrouw in vergelijking met bestaande anticoagulantia.

In de EU en in Japan is edoxaban goedgekeurd voor de volgende indicaties:

- \* preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren (NVAf) in combinatie met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq$  75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (TIA, Transient Ischemic Attack), zonder beperking in gebruik;
- \* behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van recidiverend DVT en PE bij volwassenen.

In dit onderzoek worden de voordelen en risico's beoordeeld van edoxaban bij pediatrische patiënten met een trombo-embolische aandoening.

## Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is aantonen dat edoxaban niet inferieur is aan de zorgstandaard (inclusief heparine met laag moleculair gewicht [LMWH] of vitamine K-antagonisten [VKA]) bij de behandeling en secundaire preventie van VTE bij pediatrische patiënten met betrekking tot het samengestelde werkzaamheidseindpunt (d.w.z., symptomatische recidiverende VTE, overlijden als gevolg van VTE, en geen verandering of uitbreiding van de trombotische last) tijdens de eerste drie maanden van de behandelingsperiode.

## Onderzoeksopzet

Dit is een event-driven, fase III-, prospectief, gerandomiseerd, open-label, geblindeerd onderzoek met eindpuntevaluatie (PROBE) in parallelle groepen bij deelnemers met bevestigde VTE. Dit onderzoek is ontworpen om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van edoxaban te evalueren en om de werkzaamheid en veiligheid van edoxaban na ten minste vijf dagen behandeling met heparine (LMWH

of niet-gefractioneerde heparine [UFH]; met overlappende vitamine K-antagonisten indien nodig) te vergelijken met de standaardzorg (LMWH of VKA) bij pediatrische patiënten met bevestigde VTE.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Voor de behandeling wordt edoxaban aan de deelnemer gegeven volgens een maandelijks bezoekschema. Het oudste cohort (12 tot 18 jaar oud) krijgt tabletten. Alle jongere cohorten (jonger dan 12 jaar) krijgen edoxabankorrels voor orale suspensie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Tot nu toe hebben er bijna 20.000 volwassenen in verschillende onderzoeken edoxaban (30 mg of 60 mg) gebruikt. Het meest voorkomende probleem was bloeding. Uit de resultaten van deze onderzoeken is gebleken dat bloeding minder vaak voorkwam bij edoxaban dan bij warfarine (Coumadin), een ander geneesmiddel dat wel wordt gegeven om bloedstolling te stoppen. Op dit moment wordt edoxaban voorgeschreven door artsen in de VS, de EU en Japan. Het is echter nog niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen. In principe wordt edoxaban, op basis van de op dit moment beschikbare gegevens over edoxaban, ook beschouwd als geschikt voor de pediatrische populatie. In onderzoek DU176b-A-U157 (dat op dit moment wordt uitgevoerd in de VS, Canada en Europa) worden de farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), veiligheid en verdraagbaarheid van edoxaban beoordeeld bij kinderen na orale toediening van een enkelvoudige dosis. Tot en met 20 november 2017 zijn 28 deelnemers blootgesteld aan doses uiteenlopend van 24 mg tot 60 mg. De leeftijd van de deelnemers lag tussen de 6 en 18 jaar. Er zijn bij deze deelnemers geen risico's ten aanzien van de veiligheid waargenomen gerelateerd aan het onderzoeksmiddel. Tot nu toe zijn 28 deelnemers met gedocumenteerde VTE maximaal 3 maanden behandeld met edoxaban. Ernstige bijwerkingen waren onder andere pyrexie, asthenie, longembolie, hematoom en cervicobrachiaal syndroom. Er waren geen bijwerkingen die hebben geleid tot stopzetting van het gebruik van het onderzoeksmiddel. In onderzoek DU176b-D-U312 worden risico's geminimaliseerd doordat het onderzoek een open-label opzet heeft, er voortdurend strikte controle plaatsvindt en het onderzoek onder toezicht staat van een DSMB (Data Safety Monitoring Board) die regelmatig bijeenkomt, en risico's die gepaard gaan met het onderzoek voor iedere patiënt individueel worden beheerst en beoordeeld.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Daiichi Sankyo, Inc.

Mt. Airy Road 211  
Basking Ridge NJ 07920-2311  
US

## Wetenschappelijk

Daiichi Sankyo, Inc.

Mt. Airy Road 211  
Basking Ridge NJ 07920-2311  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers moeten voldoen aan alle van de volgende criteria om in het onderzoek te worden opgenomen:

1. mannelijke of vrouwelijke pediatrische patiënten tussen geboorte (gedefinieerd als vanaf 38 weken zwangerschap) en 18 jaar oud op het moment waarop toestemming wordt verleend;
2. pediatrische patiënten met aangetoonde VTE die werd bevestigd door middel van gepaste diagnostische beeldvorming en waarvoor gedurende ten minste 90 dagen antistollingsbehandeling vereist was;
3. deelnemers moeten gedurende ten minste 5 dagen behandeling hebben ontvangen met heparine (heparine met laag moleculair gewicht [LMWH, Low Molecular Weight Heparin] of SP

Xa-remmers of niet-gefractioneerde heparine [UFH, Unfractionated Heparin] in overeenstemming met het edoxabanlabel voor VTE-behandeling) voorafgaand aan randomisatie om de recent geïdentificeerde index-VTE te behandelen.

Verder wordt aangeraden dat deelnemers die oorspronkelijk behandeld werden met vitamine K-antagonisten, een INR hebben van  $< 2,0$  voordat ze worden gerandomiseerd om edoxaban of standaardzorg te krijgen.

4. De deelnemer en/of ouder(s)/wettelijk(e) voogd(en) of wettelijke vertegenwoordiger wordt geïnformeerd en geeft door het ondertekenen van een formulier toestemming voor deelname van het kind aan het onderzoek met behandeling met edoxaban. Pediatriche patiënten met voldoende intellectuele maturiteit dienen een instemmingsformulier te ondertekenen aanvullend aan het formulier voor geïnformeerde toestemming dat wordt ondertekend door de ouder(s)/wettelijk(e) voogd(en) of een wettelijke vertegenwoordiger.

5. Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en moeten ermee akkoord gaan niet zwanger te worden door een goedgekeurde anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Deelnemers die voldoen aan een van de volgende criteria, komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

1. deelnemers met een actieve bloeding of een hoog risico op bloedingen waardoor behandeling met LMWH, SP Xa-remmers, vitamine K-antagonisten, of directe orale anticoagulantia (DOAC's; hoog geïdentificeerd risico op bloeding tijdens eerdere experimentele toediening van DOAC's) wordt gecontra-indiceerd;
  2. deelnemers die behandeld worden of werden met trombolytica, trombectomie of inbrenging van een filter in de onderste holle ader voor de recent geïdentificeerde index-VTE.
  3. Toediening van antibloedplaatjestherapie is gecontra-indiceerd in beide behandelgroepen, uitgezonderd een lage dosis aspirine, gedefinieerd als 1-5 mg/kg/dag met een maximum van 100 mg/dag;
  4. Toediening van rifampicine is tijdens de studie niet toegestaan en proefpersonen die gelijktijdig rifampicine gebruiken, zijn uitgesloten.
  5. deelnemers met leveraandoeningen die in verband worden gebracht met coagulopathie en leiden tot een klinisch relevant bloedingsrisico (aPTT  $> 50$  seconden of internationaal genormaliseerde ratio [INR]  $> 2,0$  niet als gevolg van antistollingsbehandeling) of ALT  $> 5 \times$  de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine  $> 2 \times$  ULN met direct bilirubine  $> 20\%$  van het totaal bij het screeningsbezoek;
  6. deelnemers met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR, Glomerular Filtration Rate) van  $< 30\%$  van wat normaal is voor hun leeftijd en grootte
  7. deelnemers met hypertensie in het tweede stadium, gedefinieerd als een bevestigde systolische en/of diastolische bloeddruk  $> 99$ e percentiel + 5 mmHg;
  8. deelnemers met trombocytopenie  $< 50 \times 10^9/l$  bij het screeningsbezoek;
- deelnemers met een voorgeschiedenis van door heparine veroorzaakte trombocytopenie kunnen mogelijk deelnemen aan het onderzoek als de onderzoeker zijn/haar goedkeuring geeft;

9. levensverwachting minder dan de verwachte duur van de onderzoeksbehandeling (3 maanden);
10. deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven;
11. deelnemers met een aandoening die volgens de onderzoeker zou zorgen voor een verhoogd risico voor de deelnemer als hij/zij deelnam aan het onderzoek inclusief contra indicatie van medicatie geïdentificeerd in appendix 17.4.
12. Proefpersonen die deelnamen aan een andere klinische studie of werden behandeld met een experimentele therapie met een uitwasperiode van minder dan 30 dagen voorafgaand aan het identificeren van de kwalificerende index VTE.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 17-07-2018            |
| Aantal proefpersonen:   | 3                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Acenocoumarol Sandoz                             |
| Generieke naam: | Acenocoumarol                                    |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | EDOXABAN TOSYLATE MONOHYDRATE                    |

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Generieke naam: | Edoxaban                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | enoxaparine                                      |
| Generieke naam: | Clexane                                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Fraxiparine                                      |
| Generieke naam: | Nadroparine                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Marcoumar                                        |
| Generieke naam: | Fenprocoumon                                     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 04-01-2017                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 20-02-2018                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 25-10-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 27-11-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |



|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-02-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 26-11-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-07-2020                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 30-11-2020                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 27-07-2021                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## 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  | EUCTR2016-000991-49-NL |
| CCMO     | NL58245.078.16         |