

Een fase 4 gerandomiseerd klinisch onderzoek naar ANDEXANET ALFA [ANDEXANET ALFA VOOR INJECTIE] bij patiënten met een acute intracraniële bloeding die een orale factor Xa-remmer krijgen

Gepubliceerd: 30-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De doelstelling van deze studie naar met orale FXa-remmers behandelde patiënten met acute intracraniële bloeding is als volgt: Primaire werkzaamheidsdoelstelling: • Beoordeling van het effect van andexanet ten opzichte van gebruikelijke behandeling op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49173

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ANNEXA-I

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Vasculaire hemorragische aandoeningen

Synoniemen aandoening

hersenbloeding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Portola Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANDEXANET ALFA, intracraniële bloeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsuitkomst

- Effectieve hemostase zoals vastgesteld door de geblindeerde EAC.

Effectieve hemostase wordt gedefinieerd als een toename van het hematoomvolume van maximaal 35% ten opzichte van de baseline/dikte 12 uur na randomisatie, EN minder dan een toename van 7 punten ten opzichte van de baseline-NIHSS-score 12 uur na randomisatie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsuitkomsten

- Maximale reductie van anti-fXa-activiteit.
- Minimale waarde anti-fXa-activiteit na randomisatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Andexxa® (andexanet) werd goedgekeurd voor gebruik in de Verenigde Staten van Amerika als een antidotum voor wie bloedverdunners heeft genomen zoals rivaroxaban of apixaban en die bijgevolg een serieuze of een levensbedreigende

bloeding doormaakt. Andexanet is op voorwaarde goedgekeurd, wat wil zeggen dat het nog niet de volledig werd aangetoond dat het product effectief bloedingen helpt stoppen. Dit onderzoek werd opgesteld om te bepalen of Andexanet effectiever is dan de huidige zorgen om een bloeding te stoppen in deze setting. Andexanet werd nog niet goedgekeurd in ander regio's zoals Europa, of Canada, maar het kan wel gebruikt worden voor klinische onderzoeken zoals deze. In alle regio's is andexanet toegelaten als een experimenteel medicijn voor patiënten die bloedverdunners nemen zoals rivaroxaban of apixaban en die een serieuze of levensbedreigende bloeding meemaken.

Andexanet is speciaal gericht op Factor Xa-inhibitoren. Andexanet is een recombinant, gewijzigd menselijk eiwit in een niet-actieve vorm van factor Xa, een eiwit die een sleutelrol speelt in de normale bloedstolling. Andexanet werkt in op de bloedverdunner zodat deze niet langer kan tussenkomen in de bloedstolling.

Andexanet is onderzocht bij dieren en bij ongeveer 416 gezonde vrijwilligers bij eerdere, afgeronde onderzoeken en bij 185 patiënten met actieve of levensbedreigende bloedingen die behandeld worden met andexanet in het ANNEXA-4-onderzoek.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van deze studie naar met orale FXa-remmers behandelde patiënten met acute intracraniale bloeding is als volgt:

Primaire werkzaamheidsdoelstelling:

- Beoordeling van het effect van andexanet ten opzichte van gebruikelijke behandeling op de mate van effectieve hemostase.

Secundaire werkzaamheidsdoelstelling:

- Beoordeling van het effect van andexanet ten opzichte van gebruikelijke behandeling op anti fXa-activiteit.

Aanvullende werkzaamheidsdoelstellingen:

- Beoordeling van het effect van andexanet ten opzichte van gebruikelijke behandeling op trombinegeneratie.
- Beoordeling van het effect van andexanet ten opzichte van gebruikelijke behandeling op klinische en functionele neurologische status.
- Evaluatie van de relatie tussen anti-fXa-activiteit en het realiseren van hemostatische effectiviteit.

Veiligheidsdoelstellingen:

- Beoordeling van het optreden van trombotische voorvallen na 30 dagen.
- Beoordeling van sterfte na 30 dagen (alle oorzaken, cardiovasculair, en bloedingen).
- Beoordeling van de duur van de aanvankelijke hospitalisatie voor primaire bloeding.
- Beoordeling van de frequentie van rehospitalisatie.
- Beoordeling van ongewenste voorvallen en vitale functies.

- Beoordeling van de immunogeniciteit van andexanet.

Onderzoeksopzet

Deze studie betreft een gerandomiseerde klinische multicenterstudie ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van andexanet ten opzichte van de gebruikelijke behandeling van patiënten die acute intracraniale bloeding vertonen binnen 12 uur na de eerste symptomen en binnen 15 uur nadat een orale factor Xa-remmer is ingenomen (voor randomisatie). Voor de studie is de opzet van een prospectieve, gerandomiseerde open-labelstudie gekozen, daar het niet mogelijk is om de onderzoeker in verband met de behandelingsopdracht te blinderen gezien de vele potentiële therapeutische keuzemogelijkheden die de gebruikelijke behandeling biedt. De primaire werkzaamheidsuitkomst wordt beoordeeld door een geblindeerde beoordelingscommissie (Endpoint Adjudication Committee; EAC). Ter ondersteuning van het beoordelen van hemostatische effectiviteit zal een geblindeerd imaging core-laboratorium alle beschikbare scans beoordelen. Het is de bedoeling dat er ongeveer 440 patiënten aan de studie zullen deelnemen.

Zodra is bevestigd dat de patiënten aan de deelnamecriteria voldoen, worden de patiënten gerandomiseerd toegewezen aan of de groep die andexanet ontvangt of de groep die de gebruikelijke behandeling ontvangt. De randomisatie moet plaatsvinden binnen 15 uur na de laatste dosis van de FXa-remmer. Als niet bekend is op welk tijdstip de laatste dosis FXa-remmer is toegediend, voldoet de patiënt niet aan de deelnamecriteria. Als er binnen 2 uur vóór de toestemming lokaal een anti-FXa-activiteit > 100 ng/ml is bereikt, mag de patiënt wel meedoen, ongeacht het tijdstip waarop de laatste dosis is toegediend (zolang dit maar bekend is). De vooraf gespecificeerde perioden en/of anti-FXa-activiteit zijn bedoeld om er zeker van te zijn dat de anti-FXa-activiteit bij de patiënten op een therapeutisch niveau ligt. De gebruikelijke behandeling duidt op elke behandeling (ook niet-behandeling) die geen andexanet omvat en die de onderzoeker en/of andere behandelend artsen geschikt achten. Ten behoeve van de behandeling met andexanet krijgen de patiënten een van twee mogelijke doseerregimes andexanet toegediend, afhankelijk van welke FXa-remmer zij eerder hebben gekregen en de hoeveelheid en het tijdstip van de recentste dosis. Andexanet wordt gedurende ~15-30 minuten toegediend via een intraveneuze (IV-)bolus, waarna meteen gedurende ruim ~120 minuten continue infusie wordt toegediend. Er vindt geen cross-over plaats tussen de behandelingsgroepen.

Het is de bedoeling dat alle patiënten met de behandeling van start gaan zodra bekend is welke behandeling is toegewezen (dit maakt het nodig dat voorafgaand aan de randomisatie andexanet voor alle patiënten wordt voorbereid, waarbij andexanetproduct verloren gaat in het geval van die patiënten die via randomisatie aan de groep voor gebruikelijke behandeling wordt toegewezen). Voor: 1) anti-FXa-activiteit en 2) diagnostische evaluaties ter ondersteuning van hemostatische effectiviteit (d.w.z. beeldvormingstests) wordt de baseline gedefinieerd als de recentste beoordeling binnen respectievelijk 15 minuten en 120 minuten voorafgaand aan randomisatie. Voor de beoordeling van de

werkzaamheid na de baseline wordt tijdstip 0 gedefinieerd als randomisatie. Ongewenste voorvallen, waaronder ernstige ongewenste voorvallen, en overleving worden voor alle patiënten gevolgd tijdens het bezoek dertig dagen na de behandeling. Het activiteitschema van de studie staat vermeld in bijlage A van het studieprotocol.

De primaire werkzaamheidsuitkomst wordt beoordeeld aan de hand van gegevens die zijn verzameld gedurende de 12 uur na randomisatie. Het is de bedoeling dat de volgende gegevens worden vastgelegd: beeldvormings- en klinische modaliteiten, hersenscan (MR- of CT-scan) en beoordeling aan de hand van de NIHSS (National Institute of Health Stroke Score), door een persoon die is geblindeerd voor de toewijzing van de behandelingen (bijlage E van het studieprotocol).

De geblindeerde onafhankelijke EAC zal de hemostatische effectiviteit, overlijdens en potentiële trombotische voorvallen beoordelen. Alle brondocumenten worden zodanig bewerkt dat de geblindeerde hoedanigheid van de EAC in stand wordt gehouden. De onafhankelijke EAC wordt geblindeerd voor alle anti-fXa-niveaus en toewijzingen van behandeling. Een onafhankelijke Raad van toezicht op veiligheidsgegevens (Data Safety Monitoring Board [DSMB]) zal alle veiligheidsgegevens periodiek in samengestelde vorm bestuderen. Daarnaast zal er een tussentijdse werkzaamheidsanalyse worden uitgevoerd wanneer 50% van de patiëntenpopulatie is beoordeeld. Op basis van bovenstaande is de DSMB bevoegd om aanbevelingen te doen tot wijziging of afbreken van de studie, indien hiervoor een goede reden is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Andexanet wordt toegediend als intraveneuze bolus, waarna meteen continue infusie plaatsvindt. Er zijn twee mogelijke doseerregimes: Dosis Eerste IV-bolus * Daaropvolgende IV-infusie * Laag 400 mg bij een doeldosering van 30 mg/min gedurende ~15 minuten 480 mg bij een doeldosering van 4 mg/min gedurende 120 minuten Hoog 800 mg bij een doeldosering van 30 mg/min gedurende max. ~30 minuten 960 mg bij een doeldosering van 8 mg/min gedurende 120 minuten

Inschatting van belasting en risico

niet van toepassing

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)

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming. In Nederland is een uitgestelde geïnformeerde toestemming toegelaten. In gevallen van uitgestelde toestemming, zal de *toestemmingstijd* overeenkomen met de tijd van de beslissing door de arts om de patiënt te includeren in de studie, met respect voor de protocol specifieke procedures.

In alle gevallen, wanneer een patiënt zijn toestemming niet heeft kunnen geven voordat de patiënt in de studie kwam, moet deze zo snel als realistisch mogelijk is worden gegeven gevraagd na studie-inclusie en overeenkomstig de Verklaring van Helsinki, ICH-GCP, wet op gegevensbescherming (directieve 95/46/EC) en de nationale en lokale wetgeving., 2. 18 jaar of ouder op het tijdstip waarop de toestemming is verleend.

3. Een acute intracraniële bloeding, gedefinieerd als elke hoeveelheid bloed die acuut radiografisch binnen het cranium wordt geobserveerd. Mogelijk hebben patiënten daarnaast een extracraniële bloeding (bijv. gastro-intestinaal, intraspinaal), maar de intracraniële bloeding moet als de primaire bloeding worden beschouwd.

4. Een CT- of MRI-scan van het hoofd die de intracraniële bloeding binnen 2 uur voorafgaand aan randomisatie aantoonst (de baselinescan kan worden herhaald om aan dit criterium te voldoen).
5. Behandeling met een orale fXa-remmer (apixaban, rivaroxaban of edoxaban) binnen 15 uur voorafgaand aan randomisatie. Als niet bekend is op welk tijdstip de laatste dosis is toegediend, voldoet de patiënt niet aan de deelnamecriteria. Als is vastgesteld dat de patiënt binnen 2 uur vóór de toestemming lokaal een anti-fXa-activiteit > 100 ng/ml heeft, mag de patiënt wel deelnemen, ongeacht het tijdstip waarop de laatste dosis is toegediend (zolang dit maar bekend is).
6. Tijdstip vanaf het begin van de bloeding < 12 uur voorafgaand aan de baselinescan. Tijdstip van het trauma (indien van toepassing) of het recentste tijdstip waarop de normale toestand is geobserveerd kunnen als substituuat voor het tijdstip van de aanvang van het symptoom worden gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geplande chirurgische ingreep, inclusief boorgaten voor drainage in verband met hematoom, binnen 12 uur na randomisatie. Minimaal invasieve ingreep/procedures die geen rechtstreeks verband houden met de behandeling van intracraniële bloeding (bijv. boorgaten voor bewaking van intracraniële druk, endoscopie, bronchoscopie, centraal veneuze katheters - zie paragraaf 7.3 en bijlage F van het studieprotocol).
2. Glasgow-comaschaal < 7 op het moment van verlening van toestemming. Indien een patiënt op het moment van het verlenen van de toestemming is geïntubeerd en/of gesedeerd, kan hij/zij deelnemen als kan worden aangetoond dat de intubatie/sedatie uit niet-neurologische overwegingen 2 uur voor het verlenen van de toestemming heeft plaatsgevonden.
3. Geschat volume intracerebraal hematoom > 60 ml, op basis van de baselinescan (CT of MRI).
4. Elke bloeding die de (intracraniële) epidurale ruimte binnendringt.
5. Verwachting dat voor de baseline- en vervolgscaans van de hersenen niet dezelfde beeldvormingsmodaliteiten kunnen worden gebruikt (d.w.z. patiënten met een baseline-CT-scan dienen een vervolg-CT-scan te krijgen; hetzelfde geldt voor MRI-scaans).
6. Verwachte overleving van minder dan 1 maand.
7. Recente (minder dan 2 weken) diagnose van een trombotisch voorval of klinisch relevante symptomen van het volgende: Veneuze trombo-embolie (VTE: bijv. diepe veneuze trombose, pulmonale embolie, cerebrale veneuze trombose), myocardinfarct, diffuse intravasale stolling (DIS), cerebraal vasculair incident, voorbijgaande ischemische aanval (TIA), acuut coronair syndroom of arteriële systemische embolie binnen 2 weken voorafgaand aan de screening (zie bijlage G van het studieprotocol voor DIC-scorealgoritme).
8. Acuut gedecompenseerd hartfalen of cardiogene shock op het tijdstip van

randomisatie (zie bijlage H van het studieprotocol voor definitie van cardiogene shock).

9. Ernstige sepsis of septische shock op het tijdstip van randomisatie (zie bijlage H van het studieprotocol voor definitie van sepsis).

10. Zwanger of lacterend.

11. Ontvangst van een van de hieronder genoemde geneesmiddelen of bloedproducten binnen 7 dagen voorafgaand aan het verlenen van de toestemming:

a. Vitamine K-antagonist (VKA) (bijv. acenocoumarol).

b. Dabigatran.

c. Protrombinecomplexconcentraatproducten (PCC, bijv., Kcentra®) of recombinante factor VIIa (rfVIIa) (bijv. NovoSeven®), of anti-remmer-coagulatiecomplex (bijv. FEIBA®).

12. Gebruik van andexanet (verleden of voorgenomen).

13. Behandeling met studiegeneesmiddel < 30 dagen voorafgaand aan verlening van toestemming.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-11-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: recombinant factor Xa inhibitor antidotum
Generieke naam: Andexanet

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Afgewezen	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
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	EUCTR2018-002620-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03661528
CCMO	NL69515.018.19