

Een Fase 3, Prospectief, Gerandomiseerd, Open-label, Adaptieve Groep Sequentiële, multicenter studie met geblindeerde eindpuntbeoordeling om te evalueren de werkzaamheid en veiligheid van TAK-330 voor de omkering van directe orale factor Xa Door remmers geïnduceerde antistolling bij patiënten die dringend behoefte hebben aan Chirurgie/Invasieve Procedure

Gepubliceerd: 25-04-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-503012-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Evalueren van intraoperatieve werkzaamheid van PROTHROMPLEX TOTAL ten opzichte van de standaardbehandeling 4F PCC, voor het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53886

Bron

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Dringende operatie/invasieve procedure

Aandoening

Urgent Surgery/Invasive Procedure

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Open-label, PROTHROMPLEX TOTAL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt van dit onderzoek is het tot stand komen van intraoperatieve effectieve hemostase, beoordeeld aan het einde van de operatie/invasieve ingreep op basis van de beoordeling door de chirurg met behulp van de 'Four Point Intraoperative Hemostatic Efficacy Scale' (vierpuntsschaal ter beoordeling van de intraoperatieve hemostatische werkzaamheid). Op de tijdpunten voor de tussentijdse analyse (interim analysis, IA) en definitieve analyse (final analysis, FA) worden respectievelijk de eenzijdige significantieniveaus $\alpha 1^*$ en $\alpha 2^*$ overeenkomend met de drempelwaarden

voor de werkzaamheid berekend en wordt het primaire eindpunt als een dichotome variabele geanalyseerd als effectieve of niet-effectieve hemostase in een non-inferioriteitsopzet. Het percentage onderzoeksdeelnemers bij wie intraoperatieve effectieve hemostase bereikt wordt, wordt berekend. Non inferioriteit zal worden geconcludeerd als de onderste betrouwbaarheids grens van een 2 zijdig betrouwbaarheidsinterval (BI) van $100 \cdot (1 - 2 \alpha_i) \%$ ($i=1$ voor IA en $i=2$ voor FA) voor het verschil (tussen PROTHROMPLEX TOTAL en de actieve comparator 4F PCC) in het percentage onderzoeksdeelnemers in zowel de Per Protocol (PP)-set als de mITT set met intraoperatieve effectieve hemostase aan het einde van de operatie, groter is dan een non-inferioriteitsmarge van 12%. Superioriteit wordt uitsluitend getoetst in de mITT set na een succesvolle test van non inferioriteit in deze set, op basis van het feit of de ondergrens van het

2 zijdig BI van $100 \cdot (1 - 2 \alpha_i) \% > 0$ is. Het BI voor het verschil in percentage wordt berekend met behulp van de scoremethodiek van Wilson, met continuïteitscorrectie. De toetsen op superioriteit zullen verkennend van aard zijn.

Gezien het feit dat de halfwaardetijd van factor Xa-remmers varieert van 5 tot 15 uur, en op basis van het feit dat bij alle onderzoeksdeelnemers de concentraties anti-factor Xa boven de aanbevolen neutralisatiedrempel voor urgente chirurgie liggen binnen 15 uur na het laatste gebruik van factor Xa-remmers, zal het placebo-responspercentage naar verwachting ongeveer 0% bedragen binnen het vereiste onderzoeksvenster van 15 uur. Aldus kunnen de schattingen van de succespercentages voor 4F PCC in de 8 onderzoeken worden

beschouwd als de respectievelijke effectgroottes ten opzichte van placebo (M1). Berekeningen van de non-inferioriteitsmarge (M2) zijn met behulp van de vaste-margemethode en de puntschattingsmethode uitgevoerd voor verschillende scenario's van de fractie van het effect van de standaardbehandeling waarvan aangenomen wordt dat het met PROTHROMPLEX TOTAL behouden blijft. Er is geen duidelijk vastgestelde drempelwaarde voor klinisch betekenisvol verschil. Op basis van klinische beoordeling is behoud van meer dan 85% van het vermoedelijke verschil tussen standaardbehandeling en placebo een voldoende conservatieve keuze. Een verschil van 12% in het percentage komt overeen met behoud van 85% van het effect en is derhalve gekozen. Op een gebied met beperkte gegevens, waarbij de 8 onderzoeken in de meta-analyse een weerspiegeling vormden van alles wat door middel van systematisch literatuuronderzoek was geïdentificeerd, achtte Takeda het passend de marge te kiezen op basis van de resultaten van de meta-analyse.

Secundaire uitkomstmaten

De analyses van de dichotome secundaire werkzaamheidseindpunten van het optreden van postoperatieve effectieve hemostase beoordeeld 24 uur na het einde van de infusie van het onderzoeksmiddel (PROTHROMPLEX TOTAL of de comparator 4F PCC) op basis van de beoordeling door de chirurg met behulp van de 'Four Point Intraoperative Hemostatic Efficacy Scale', het optreden van intraoperatieve effectieve hemostase beoordeeld aan het einde van de operatie/invasieve ingreep op basis van de beoordeling door de chirurg met behulp van het 'Hemostatic Efficacy Rating Algorithm', en gebruik van bloedproducten of niet-experimentele hemostatica voor bloedingscontrole binnen 24 uur na het einde van de infusie

van het onderzoeksmiddel, worden als het primaire eindpunt geanalyseerd als dichotome variabelen in een non-inferioriteitsopzet. Het BI voor het verschil in percentage voor elk van deze secundaire eindpunten wordt berekend met behulp van de scoremethodiek van Wilson, met continuïteitscorrectie. Voor elk van deze secundaire eindpunten zal non-inferioriteit worden geconcludeerd als de ondergrens van het BI voor het verschil in percentages hoger is dan de non-inferioriteitsmarge van 12%. Superioriteit wordt gebaseerd op het feit of de ondergrens van het BI > 0 is. De toetsen op superioriteit zullen verkennend van aard zijn. Het niet-dichotome secundaire werkzaamheidseindpunt van het toegediende aantal eenheden PRBC om binnen 24 uur na het einde van de infusie van het experimentele product bloedingscontrole te bereiken, wordt geanalyseerd met behulp van een negatieve binomiale verdeling waarbij verschillende vormparameters per behandelgroep mogelijk zijn via SAS PROC GLIMMIX. Het BI voor de verhouding van het aantal eenheden PROTHROMPLEX TOTAL per onderzoeksdeelnemer per 24 uur ten opzichte van de actieve comparator 4F PCC wordt gerapporteerd.

Voor de analyses van de secundaire werkzaamheidseindpunten op de tijdpunten voor de tussentijdse (IA) en definitieve (FA) analyse wordt gebruikgemaakt van een grafische toetsingsaanpak. Deze aanpak voor meervoudige vergelijkingen wordt gebruikt om type I-fouten (1 zijdig alfa van 0,025) onder controle te houden bij het toetsen van de secundaire werkzaamheidseindpunten. De aanpak is gebaseerd op een Bonferroni-procedure met meerdere toetsen met sequentiële verwerping om de family-wise error rate (FWER) onder controle te houden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het gebruik van factor Xa-remmers is sinds de introductie ervan in 2010 drastisch toegenomen, vanwege verschillende voordelen ten opzichte van vitamine K-antagonisten, waaronder snelle aanvang van werking en eliminatie, voorspelbare farmacokinetiek, verbeterd veiligheidsprofiel en minder interacties met voedingsmiddelen en met andere geneesmiddelen. Zoals bij andere anticoagulantia lopen patiënten die factor Xa-remmers gebruiken echter een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige bloedingen en/of kunnen zij te maken krijgen met een medische noodsituatie waarvoor spoedchirurgie vereist is. Hoewel gepubliceerde rapporten onderbreking van de factor Xa-remmertherapie gedurende 1 of 2 dagen suggereren, afhankelijk van het perioperatieve bleedingsrisico voorafgaand aan electieve chirurgie, is tijdelijke onderbreking geen haalbare optie bij patiënten die een urgente interventie nodig hebben die gepaard gaat met een hoog bleedingsrisico.

Tot op heden is er geen goedgekeurd geneesmiddel voor neutralisatie van factor Xa-remmers ten behoeve van urgente chirurgie. De klinische praktijk voor neutralisatie van factor Xa-remmers ten behoeve van urgente chirurgie varieert sterk. In gepubliceerde richtlijnen en richtinggevende rapporten wordt het gebruik van protrombinecomplexconcentraten (PCC's) voor neutralisatie van factor Xa-remmers aangeraden wanneer er geen specifiek neutralisatiemiddel voor factor Xa-remmers voorhanden is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-503012-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Evalueren van intraoperatieve werkzaamheid van PROTHROMPLEX TOTAL ten opzichte van de standaardbehandeling 4F PCC, voor het neutraliseren van antistolling bij patiënten die directe orale factor Xa-remmers krijgen en bij wie een urgente operatie/invasieve ingreep nodig is binnen 15 uur na de laatste dosis factor Xa-remmer of op enig moment daarna als hun specifieke DOAC-gekalibreerde (apixaban, rivaroxaban of edoxaban) anti-FXa-spiegels > 75 ng/ml waren of heparine-gekalibreerde anti-FXa-assay niveau van $>0,5$ IE/ml bij screening.

Onderzoekopzet

Dit is een fase 3-, multicenter, open-label, adaptief groepssequentieel non-inferioriteitsonderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van PROTHROMPLEX TOTAL in vergelijking met de standaardbehandeling 4F PCC voor het neutraliseren van antistolling bij patiënten die directe orale factor

Xa-remmers krijgen en bij wie een urgente operatie/invasieve ingreep nodig is binnen 15 uur na de laatste dosis factor Xa-remmer.

Het onderzoek is opgezet om non-inferioriteit vast te stellen van PROTHROMPLEX TOTAL ten opzichte van door de onderzoeker toegewezen 4F PCC als onderdeel van de standaardbehandeling, ten aanzien van de intraoperatieve effectieve hemostase, zulks op basis van de beoordeling van de chirurg aan het einde van de operatie/invasieve ingreep. Onderzoeksdeelnemers zullen doorgaans worden geïdentificeerd op de afdeling Spoedeisende hulp of Chirurgie van deelnemende ziekenhuizen. Vaststellen of de patiënt wordt behandeld met directe orale factor Xa-remmers (bijv. apixaban, edoxaban of rivaroxaban) zal gebeuren op basis van informatie verstrekt door de patiënt, een vertegenwoordiger van de patiënt (een gezins- of familielid) of door de arts van de patiënt.

De eerste beoordeling van de patiënt vindt plaats wanneer deze zich in een zorginstelling presenteert ter bevestiging van zijn of haar geschiktheid voor het onderzoek. Nadat is geconstateerd dat een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek, wordt hem of haar gevraagd geïnformeerde toestemming te geven. Patiënten worden uitgesloten als het tijdstip van de laatste dosis factor Xa niet bekend is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden willekeurig (zoals bij het trekken van een lootje) toegewezen aan behandeling met het onderzoeksmiddel of de comparator. De kans dat de patiënten het onderzoeksmiddel krijgen is 1 op de 2 patiënten. Het onderzoeksmiddel of de comparator wordt eenmalig binnen 1 uur vóór de geplande operatie of medische ingreep aan de patiënt gegeven in de vorm van een druppelinfuus in een ader in de arm. Dit wordt een intraveneuze (i.v.) infusie genoemd. Dit is een open-label onderzoek. De apotheker en de arts die de patiënten een anestheticum geeft (een middel om ze te verdoven of te laten slapen tijdens de operatie) weten welke onderzoeksbehandeling deze patiënten krijgen. De chirurg weet echter niet welke onderzoeksbehandeling de patiënten vóór of tijdens de operatie krijgen. Indien nodig kunnen patiënten tijdens de operatie een tweede dosis onderzoeksmiddel krijgen. Binnen 1 uur na afloop van de operatie worden er enkele bepalingen gedaan om te controleren of de onderzoeksbehandeling werkt.

Inschatting van belasting en risico

PROTHROMPLEX TOTAL kan helpen bij het voorkomen van bloedingen, maar zeker is dat niet.

Patiënten kunnen een allergische reactie krijgen bij gebruik van het onderzoeksmiddel of andere geneesmiddelen voor de behandeling van hun aandoening. Allergische reacties zijn ernstig en kunnen levensbedreigend zijn als ze niet onmiddellijk worden behandeld. Eventuele andere geneesmiddelen die patiënten gebruiken, kunnen een negatief effect hebben als ze samen met het onderzoeksmiddel worden gebruikt.

De kans bestaat dat het onderzoeksmiddel niet helpt om het risico van een

patiënt op overmatige bloeding te verlagen, of dat de bloeding verergert. Patiënten kunnen pijn, bloeding, zwelling of een bloeduitstorting krijgen rond de ader waaruit het bloed wordt afgenomen. Bij elke bloedafname bestaat er een kans op infectie. Patiënten kunnen zich duizelig voelen of patiënten kunnen zich slap voelen. De procedures in dit onderzoek kunnen gepaard gaan met risico's die op dit moment nog niet bekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

Hayden Ave 95
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Takeda

Hayden Ave 95
Lexington MA 02421
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. De onderzoeksdeelnemer of wettelijk vertegenwoordiger is bereid een elektronisch/schriftelijk toestemmingsformulier te ondertekenen.
2. Onderzoeksdeelnemers zijn ≥ 18 jaar ten tijde van de insluiting.
3. De onderzoeksdeelnemer wordt momenteel behandeld met een orale factor Xa-remmer (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).
4. Naar de mening van de chirurg vereist het onderwerp dringend chirurgie/procedure die gepaard gaat met een hoog risico op intraoperatieve bloeden binnen 15 uur na de laatste dosis Factor Xa-remmer en vereist een omkeermiddel voor vermoedelijke directe orale Factor Xa-remmer-gerelateerde coagulopathie. Bij proefpersonen die buiten het venster van 15 uur vallen, om in aanmerking te komen is bewijs vereist van verhoogde anti-FXa-spiegels in het plasma met behulp van een van beide specifieke DOAC-gekalibreerde (apixaban, rivaroxaban of edoxaban) anti-FXa niveaus van > 75 ng/ml, of heparine-gekalibreerde anti-FXa assay-niveaus van $> 0,5$ IE/ml bij screening.
5. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten voorafgaand aan de insluiting een gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De onderzoeksdeelnemer heeft, zelfs met de beste beschikbare medische en chirurgische zorg, een verwachte overleving van minder dan 30 dagen.
2. Recente voorgeschiedenis (binnen 90 dagen voorafgaand aan screening) van veneuze trombo-embolie, myocardinfarct (MI), DIC, ischemische beroerte, voorbijgaande ischemische aanval, ziekenhuisopname voor onstabiele angina pectoris of ernstige of kritieke coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectie.
3. Actieve ernstige bloedingen gedefinieerd als bloedingen die een operatie vereisen of transfusie van >2 eenheden PRBC of intracraniale bloeding met de uitzondering van subacute en chronische subdurale bloedingen met een Glasgow Comascore (GCS) ≥ 9
4. Polytrauma waarvoor omkering van Factor Xa-remming alleen niet zou doen voldoende zijn om hemostase te bereiken.
5. Bekende protrombotische stoornis, waaronder primair antifosfolipidensyndroom, antitrombine III-deficiëntie, homozygote proteïne C-deficiëntie, homozygote proteïne S-deficiëntie en homozygote factor V Leiden.
6. Bekende bloedingsstoornis (bijv. bloedplaatjesfunctiestoornis, hemofilie,

- ziekte van Von Willebrand of stollingsfactordeficiëntie).
7. Trombocytenaantal < 50.000/ μ l.
 8. Voorgeschiedenis van heparine-geïnduceerde trombocytopenie.
 9. Toediening van procoagulantia (bijv. niet-experimentele protrombinecomplexconcentraten (PCC's), recombinante factor VIIa) of bloedproducten (transfusie van volbloed, vers ingevroren plasma, cryoglobulinen, plasmafracties of bloedplaatjes) binnen 7 dagen voorafgaand aan de insluiting. (Opmerking: toediening van PRBC's voor hemoglobinecorrectie, tranexaminezuur of aminocapronzuur zijn geen exclusiecriteria).
 10. Gepland gebruik van procoagulantia (bijv. vitamine K, niet-experimentele PCC's, recombinante factor VIIa, tranexaminezuur) of bloedproducten (transfusie van volbloed, vers ingevroren plasma, cryoglobulinen, plasmafracties of bloedplaatjes) na de insluiting, maar vóór begin van de infusie van het experimentele product. (Opmerking: toediening van PRBC's voor hemoglobinecorrectie tranexamic zuur of aminocapronzuur zijn geen exclusiecriteria)
 11. Toediening van ongefractioneerde heparine binnen 2 uur voor randomisatie of laagmoleculaire heparine binnen 26 uur voor randomisatie.
 12. Overgevoeligheid voor PCC-bestanddelen of een hulpstof van TAK-330.
 13. Patiënten met een voorgeschiedenis van bevestigd immunoglobuline A (IgA) deficiëntie met overgevoeligheidsreactie en antilichamen tegen IgA.
 14. Septische shock zoals gedefinieerd door aanhoudende hypotensie die vereist vasopressoren om de gemiddelde arteriële druk (MAP) $\geq$ 65 mmHg te behouden en met bloedlactaat > 2 mmol ondanks adequate volumereanimatie.
 15. Acuut of chronisch leverfalen (levercirrose Child-PUGH score C).
 16. Nierfalen waarvoor dialyse nodig is.
 17. Elke andere voorwaarde die naar het oordeel van de onderzoeker het onderwerp een onnodig risico op schade loopt als de proefpersoon zou deelnemen aan de studeren.
 18. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoek product of apparaat binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving voor de studie, of gepland deelname aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel onderzoek product of apparaat in de loop van dit onderzoek.
 19. Het gebruik van PROTHROMPLEX TOTAL als SOC 4F-PCC.
 20. Vrouwen die borstvoeding geven op het moment van inschrijving.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-11-2022
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PROTHROMPLEX TOTAL
Generieke naam:	Human Coagulation Factors II, VII, IX, and X

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2022-503012-16-00
EudraCT	EUCTR2021-004138-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05156983
CCMO	NL81011.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-04-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely