

# Een gerandomiseerd klinisch onderzoek naar ANDEXANET ALFA bij patiënten met een acute intracraniële bloeding die een orale factor Xa-remmer krijgen

Gepubliceerd: 09-11-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Bij patiënten met acute intracerebrale bloedingen die een orale FXa-remmer krijgen, zijn de doelstellingen van dit onderzoek als volgt: Primaire werkzaamheidsdoelstelling: • Het effect evalueren van andexanet versus de gebruikelijke zorg wat betreft...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Beëindigd
<b>Type aandoening</b>	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54049

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ANNEXA-I

### Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Vasculaire hemorragische aandoeningen

### Synoniemen aandoening

hersenvloeding

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Alexion Pharmaceuticals, Inc.

**Overige ondersteuning:** farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ANDEXANET ALFA, intracraniële bloeding

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsuitkomst

- Effectieve hemostase na randomisatie zoals vastgesteld door de geblindeerde EAC.

gebaseerd op vooraf gespecificeerde criteria die gedocumenteerd zijn in de Adjudication Charter (zie Bijlage B).

Effectieve hemostase wordt gedefinieerd als:

1 = voor patiënten met hemostatische werkzaamheid die door de EAC als uitstekend of goed wordt beoordeeld, en

0 = voor patiënten bij wie de hemostatische werkzaamheid door de EAC als slecht/geen wordt beoordeeld.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsuitkomsten

- Procentuele verandering van uitgangswaarde tot nadir in anti-fXa activiteit gedurende de

eerste 2 uur na de randomisatie.

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in NIHSS 24 uur post-randomisatie.

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in GCS-score 24 uur post-randomisatie.

- Percentage neurologische verslechtering, zoals gedefinieerd door

NIHSS-stijging  $\geq 4$  of GCS score daling  $\geq 2$  op 24 uur post-randomisatie versus uitgangswaarde

## 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

Bij patiënten met acute intracerebrale bloedingen die een orale FXa-remmer krijgen, zijn de doelstellingen van dit onderzoek als volgt:

Primaire werkzaamheidsdoelstelling:

- Het effect evalueren van andexanet versus de gebruikelijke zorg wat betreft het teweegbrengen van effectieve hemostase.

Secundaire werkzaamheidsdoelstelling:

- Het effect evalueren van andexanet versus de gebruikelijke zorg wat betreft de anti-fXa-activiteit.
- Het effect evalueren van andexanet versus de gebruikelijke zorg wat betreft neurologische functie.

Bijkomende werkzaamheidsdoelstellingen:

- Het effect evalueren van andexanet versus de gebruikelijke zorg wat betreft trombinegeneratie.
- De relatie evalueren van tussen de anti-fXa-activiteit en het bereiken van hemostatische werkzaamheid.
- Het optreden en het resultaat evalueren van extracraniële bloeding.
- Het effect evalueren van andexanet versus de gebruikelijke zorg wat betreft de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

Veiligheidsdoelstellingen:

- Het optreden van trombotische events (TE\*s) evalueren over een periode van 30 dagen.
- Evalueren van de sterfte in het ziekenhuis en van de 30-dagensterfte (door welke oorzaak dan ook, cardiovasculair en bloedingen).
- Het evalueren van voorkomende invasieve intracraniale procedures na randomisatie.
- De duur van de eerste ziekenhuisopname voor primaire bloedingen evalueren.
- De opeenvolging van ziekenhuisopnames evalueren.
- Ongewenste voorvallen (AE\*s) en vitale tekenen evalueren.
- De immunogeniciteit van andexanet evalueren.

## Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerde, in meerdere centra verrichte klinische proef, ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van andexanet te bepalen in vergelijking met de gebruikelijke zorg bij patiënten met acute intracerebrale bloeding binnen 6 uur na het optreden van de symptomen (vanaf de basislijnscaan) en binnen 15 uur na het nemen van een orale FXa-remmer (vanuit randomisatie). De proef zal gebruikmaken van een prospectief, gerandomiseerd, open-labelontwerp, aangezien het onmogelijk is de Onderzoeker te blinderen voor de toegewezen behandeling gezien de vele therapeutische opties die beschikbaar zijn onder de gebruikelijke zorg. De primaire werkzaamheid wordt beoordeeld door een geblindeerde uitkomsten-beoordelingscommissie (Endpoint Adjudication Committee of EAC). Bij de beoordeling van de hemostatische werkzaamheid zal een geblindeerd laboratorium voor beeldvorming alle beschikbare scans beoordelen. Er zijn ongeveer 900 patiënten gepland om aan het onderzoek deel te nemen.

Zodra de criteria om in aanmerking te komen zijn bevestigd en de basislijn-beoordelingen zijn uitgevoerd, zullen de patiënten 1:1 worden gerandomiseerd om ofwel andexanet ofwel de gebruikelijke zorg te

ontvangen, gestratificeerd door de reactie op het plaatselijke beoogde hulpmiddel dat gewoonlijk wordt gebruikt alsmede door de opmeting (scan) van de tijd vanaf de aanvang van het symptoom tot de basislijn. De randomisatie moet gebeuren binnen 15 uur na de laatste dosis van de FXa-remmer. Als een lokaal anti-FXa activiteitsniveau dat wordt verkregen binnen 2 uur vóór de toestemming > 100 ng/mL is (of hoger dan de equivalente IU/mL-drempel bij een Laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH)-analyse; zie de handleiding van het laboratorium), kan de patiënt worden toegelaten tot de proef, ongeacht het tijdstip van de laatste dosis, en moet de patiënt het hoge andexanet-doseringsschema krijgen. De vooraf gespecificeerde perioden en/of de niveaus voor anti-FXa-activiteit zijn bedoeld om er zeker van te zijn dat de anti-FXa-activiteit bij de patiënten op een voldoende hoog niveau ligt. Gebruikelijke zorg zal bestaan uit elke andere behandeling - inclusief geen behandeling - dan andexanet, toegediend binnen een periode van 3 uur na de randomisatie, die de onderzoeker en/of andere behandelende artsen als aangewezen beschouwen. Voor de behandeling met andexanet krijgen de patiënten een van de twee doseringsschema's van andexanet naargelang van het type FXa-remmer dat ze kregen en de hoeveelheid en timing van de recentste dosis. Andexanet zal worden toegediend via een intraveneuze (IV) bolus gedurende ~15 tot 30 minuten, onmiddellijk gevolgd door een continue infusie toegediend gedurende ~120 minuten. Er zal geen cross-over gebeuren tussen de behandelgroepen.

Het is de bedoeling dat alle patiënten na de toewijzing van de behandeling er zo snel mogelijk mee beginnen. Voor: 1) anti-FXa-activiteit; en 2) diagnostische evaluaties ter ondersteuning van de hemostatische werkzaamheid (d.w.z. beeldvormingstests), wordt de basislijn gedefinieerd als de meest recente beoordeling binnen 15 minuten respectievelijk 120 minuten vóór randomisatie. Voor beoordelingen van de werkzaamheid na de basislijn wordt tijd 0 gedefinieerd als randomisatie.

Ongewenste voorvallen, met inbegrip van ernstige AE\*s (SAE's) en overleving zullen worden geëvalueerd tijdens het bezoek op dag 30 na de behandeling voor alle patiënten. Het onderzoeksoverzicht is te vinden in Bijlage A.

De primaire werkzaamheidsuitkomst zal worden beoordeeld op basis van de gegevens verzameld in de 12 uur na randomisatie. Het is de bedoeling de volgende gegevens te verkrijgen: beeldvorming en klinische elementen: MRI- of CT-scan van de hersenen, beoordeling met behulp van de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score), uitgevoerd door een geblindeerde persoon (Appendix E) en bijkomende verslagen inzake de binnenkomst van medicijnen en ziekenhuisdossiers voor de reddingstherapie.

De geblindeerde, onafhankelijke EAC beoordeelt de beoordeling van de

hemostatische werkzaamheid, evenals alle sterfgevallen en mogelijke TE\*s. Alle brondocumenten worden opgesteld in functie van het blinderen van de EAC. De onafhankelijke EAC wordt geblindeerd voor alle anti-fXa-activiteiten en behandelingen. Een onafhankelijke Raad voor toezicht op de veiligheid van gegevens (DSMB) zal periodiek alle veiligheidsgegevens in geaggregeerde vorm beoordelen en zal ook een tussentijdse analyse uitvoeren nadat 50 % van de verwachte monsteromvang is beoordeeld. De DSMB zal de bevoegdheid krijgen om aanbevelingen te doen met betrekking tot de wijziging van het onderzoek of om voor te stellen het onderzoek voortijdig te stoppen in verband met de afweging tussen de risico's en de baten. Het DSMB-Handvest geeft een overzicht van alle activiteiten van deze commissie.

### **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**

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 121  
Boston, MA 02210  
US

### **Wetenschappelijk**

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 121  
Boston, MA 02210  
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)

De patiënt dient aan alle volgende criteria te voldoen om aan de proef te kunnen deelnemen:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming. De patiënt of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger (LAR), indien geoorloofd volgens de plaatselijke of regionale wetten en bepalingen is naar behoren geïnformeerd over de aard en de risico's van het onderzoek en heeft vóór de screening schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven.

-Een uitgestelde toestemmingsprocedure is toegestaan wanneer deze is goedgekeurd door de lokale ethische comités. In gevallen van uitgestelde toestemming zal het tijdstip van de gedocumenteerde beslissing van de onderzoeksarts om de patiënt in het onderzoek op te nemen, dienen als "tijdstip van toestemming" met betrekking tot protocol-specifieke procedures.

-In alle gevallen waarin de patiënt geen geïnformeerde toestemming ondertekent voorafgaand aan de toelating tot het onderzoek, zal de geïnformeerde toestemming van de patiënt (of LAR) zo snel als realistisch mogelijk is worden verkregen na opname in het onderzoek en in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki, de internationale conferentie over harmonisatie inzake goede klinische praktijken, de Europese en Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) en de nationale en plaatselijke regelgeving.

2. Leeftijd  $\geq$  18 jaar op het moment van toestemming.

3. Een acute intracerebrale bloeding episode, gedefinieerd als een geschat bloedvolume  $\geq$  0.5 tot

$\leq$  60 mL, acuut radiografisch geobserveerd in het cerebrum. Patiënten kunnen extracerebrale (bijv. subdurale, subarachnoïde of epidurale) of extracraniële (bijv. gastro-intestinale, intraspinale) bloedingen hebben, maar de intracerebrale bloeding moet op het moment van de inschrijving als de meest klinisch significante bloeding worden beschouwd.

4. Uitvoering van een CT- of MRI-scan van het hoofd waarmee de intracerebrale bloeding binnen 2 uur vóór de randomisatie wordt aangetoond (de basislijnscaan mag slechts één keer worden herhaald om aan dit criterium te voldoen).

5. Behandeling met een orale FXa-remmer (apixaban [laatste dosis 2,5 mg of meer], rivaroxaban [laatste dosis 10 mg of meer], edoxaban [laatste dosis 30 mg of meer]):

-  $\leq$  15 uur voor de randomisatie.

-  $>$  15 uur voor de randomisatie of onbekend tijdstip van de laatste dosis, indien

1) de lokale anti-FXa activiteit  $>$  100 ng/mL is (voor directe FXa inhibitoren (apixaban, rivaroxaban of edoxaban); en

2) het lokale anti-FXa activiteitsniveau is bereikt binnen een periode van 2 uur voor de toestemming, uitgevoerd volgens standaard zorg. Opmerking: Patiënten die op deze manier zijn toegelaten moeten een hoog andexanet-doseringsschema krijgen.

6. Tijd vanaf het begin van de bloedingssymptomen  $<$  6 uur vóór de basislijnscaan. Het tijdstip van trauma (indien van toepassing) of van de laatste normale vaststelling kan worden gebruikt als surrogaat voor de aanvangstijd van de symptomen. (Als de baseline scan wordt herhaald om te voldoen aan inclusiecriteria #4, moet de tijd vanaf het begin van de bloeding  $<$  6 uur voor de herhaalde baseline beeldvormingsscaan zijn.)

7. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden moeten de protocol-specifieke richtlijnen voor het vermijden van zwangerschap gedurende 30 dagen na de laatste dosis van het medicijn volgen.

8. Heeft een schriftelijke, negatieve zwangerschapstest voor registratie (voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen).

9. NIHSS score  $\leq$  35 op het moment van toestemming.

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

1. Geplande chirurgie, met inbegrip van 'Burr holes' voor hematoomdrainage, binnen 12 uur na randomisatie. Minimaal invasieve chirurgie of procedures die niet direct verband houden met de behandeling van intracraniale bloedingen en die naar verwachting geen significante invloed hebben op het hematoomvolume zijn toegestaan (bv. 'Burr holes' voor monitoring intracraniale druk, endoscopie, bronchoscopie, centrale lijnen - zie Sectie 7.2 en 7.3 en Bijlage G).

2. Glasgow Coma-schaal (GCS)-score  $<$  7 op het moment van toestemming. Indien een patiënt op het moment van de toestemming wordt geïntubeerd en/of verdoofd, mag hij worden opgenomen als kan worden aangetoond dat hij om niet-neurologische redenen werd geïntubeerd/verdoofd binnen 2 uur voor de toestemming.

3. Doelbewust blanco gelaten om aan te sluiten bij de geprogrammeerde databank.



4. Verwachting dat bij de baseline- en follow-up-hersenscans niet van dezelfde beeldvormingsmodaliteiten kan worden gebruikgemaakt (d.w.z. patiënten met een baseline CT-scan moeten ook in de follow-up een CT-scan krijgen, en idem dito voor MRI-scans).
5. Verwachte overleving van minder dan 1 maand (niet gerelateerd aan de intracraniale bloeding).
6. Recente geschiedenis (binnen 2 weken) van een gediagnosticeerd TE of klinisch relevante symptomen van het volgende:
  - o Veneuze trombo-embolie (VTE: bijvoorbeeld diepe veneuze trombose, longembolie [PE], cerebrale veneuze trombose), myocardinfarct [MI], gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC), cerebraal vasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval [TIA], acuut coronair syndroom of arteriële systemische embolie (zie Bijlage H voor DIC-scorealgoritme).
7. Acut gedecompenseerd hartfalen of cardiogene shock op het moment van randomisatie (zie Bijlage A voor definitie van cardiogene shock).
8. Ernstige sepsis of septische shock op het moment van randomisatie (zie Bijlage A voor de definitie van sepsis).
9. De patiënte is zwanger of geeft borstvoeding.
10. Toediening van een van de volgende geneesmiddelen of bloedproducten binnen 7 dagen voor toestemming:
  - a. Vitamine K Antagonist (VKA) (bv. warfarine).
  - b. Dabigatran.
  - c. Protrombine complex concentraatproducten (PCC, bijv. Kcentra®) of recombinante factor VIIa (rfVIIa) (bijv. NovoSeven®), of anti-remmer-stollingscomplex (bijv. FEIBA®), FFP en volbloed.
11. Gebruik van andexanet in het verleden (of gepland gebruik van commercieel andexanet).
12. Behandeling met een onderzoeksmedicijn < 30 dagen voor toestemming.
13. Elke tumorerelateerde bloeding.
14. Bekende overgevoeligheid voor om het even welk onderdeel van andexanet.

## Onderzoekopzet

### Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Beëindigd  
(Verwachte) startdatum: 02-11-2020  
Aantal proefpersonen: 45  
Type: Verwachte startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Ondexxya (R)  
Generieke naam: Andexanet  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-11-2020  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-12-2020  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-03-2021  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-04-2021  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-05-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2023

Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)  
Kamer G4-214  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
020 566 7389  
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-05-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)  
Kamer G4-214  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
020 566 7389  
mecamc@amsterdamumc.nl

## 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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2018-002620-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03661528
CCMO	NL75568.018.20

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-06-2023

Datum resultaten gemeld: 06-08-2024

### **Datum eerste publicatie onderzoek**

22-11-2023