

Meervoudige dosisstudie om de farmacokinetiek, farmacodynamiek, veiligheid en verdraagbaarheid van apixaban bij pediatrische proefpersonen met een blijvende centraal veneuze katheter te evalueren

Gepubliceerd: 04-07-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Er is geen formele primaire onderzoekshypothese die statistisch moet worden getest. Het primaire doel is om de farmacokinetiek van meervoudige doses apixaban bij pediatrische patiënten met een permanente centrale katheter te beoordelen. De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36556

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CV185-079

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

Veneuze trombo-embolie; Aderblokkade als gevolg van

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Centraal veneuze katheter, Farmacokinetiek, Kinderen, Veneuze trombo-embolie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Resultatenmetingen voor veiligheid:

Farmacokinetische metingen: de farmacokinetiek van apixaban zal worden gekarakteriseerd met behulp van een PPK-PD-model dat zal worden ontwikkeld met behulp van plasmaconcentratie versus tijdgegevens.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische metingen: De farmacodynamiek van apixaban zal worden gekarakteriseerd met behulp van hetzelfde PPK-PD-model als dat voor de PK-eindpunten en zal worden ontwikkeld met behulp van zowel de plasmaconcentratie en de gemeten Anti-Xa-activiteit versus tijdgegevens.

Beoordelingen van de veiligheid zullen worden gebaseerd op medische beoordeling van de rapportage van bijwerkingen en de resultaten van metingen van de vitale functies, lichamelijk onderzoek en klinische laboratoriumtests. De omvang van de bijwerkingen zal in een tabel worden weergegeven en beoordeeld voor mogelijke betekenis en klinisch belang.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Apixaban is een nieuwe, oraal werkzame, selectieve, omkeerbare remmer van de stollingsfactor Xa (FXa) die voor verschillende indicaties ontwikkeld wordt, waaronder preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische voorvallen (diepe veneuze trombose [DVT] en longembolie [PE]), preventie van trombo-embolische verwikkelingen geassocieerd met boezemfibrilleren, en secundaire preventie na acute coronaire syndromen.

In de pediatrie zijn aan centraal veneuze katheter (CVC) gerelateerde VTE voorvallen niet ongevoel. Er is een duidelijke behoefte aan een veilig en effectief oraal antistollingsmiddel voor de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij kinderen met een hoog risico voor deze belangrijke complicatie. Een recente studie toonde een toename aan van 70% in het jaarlijkse percentage van VTE in de afgelopen 7 jaar bij > 11.000 gehospitaliseerde kinderen waarbij 63% van de kinderen meer dan 1 gelijktijdige chronische medische aandoening had.

Terwijl de relatieve prevalentie bij de algemene bevolking laag is, zal deze indicatie invloed hebben op de meerderheid van pediatrische patiënten die profylactische anticoagulatie nodig hebben. VTE komt steeds vaker voor, omdat een verbeterde overleving bij zieke kinderen de behoefte aan lange termijn centrale veneuze toegang heeft doen toenemen. Dit geldt vooral voor kinderen met kanker. De prevalentie van VTE bij deze populatie is ~20%. Afhankelijk van de radiografische techniek die gebruikt wordt voor de diagnose, kan de prevalentie variëren van 6 tot 72% waarvan > 90% van de gevallen asymptomatisch is. Zesennegentig procent van de VTE's bij kinderen komt voor in associatie met ernstige onderliggende ziekten zoals kanker, chirurgie, en aangeboren hart- en vaatziekten met meestal 1 of meer andere verworven of aangeboren risicofactoren. Toch kunnen de gevolgen destructief zijn, met inbegrip van VTE, longembolie, verlies van de kritisch centraal veneuze toegang, en overlijden. Ondanks deze overwegingen is er momenteel geen goedgekeurd antistollingsmiddel voor de preventie van CVC-gerelateerde trombose bij kinderen beschikbaar. Het eerste doel van deze studie is om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van apixaban bij pediatrische patiënten met een permanente centrale lijn te bestuderen, om te helpen de doses voor later geplande veiligheids- en werkzaamheidsstudies bij pediatrische patiënten met CVC te kiezen.

Doel van het onderzoek

Er is geen formele primaire onderzoekshypothese die statistisch moet worden getest.

Het primaire doel is om de farmacokinetiek van meervoudige doses apixaban bij pediatrische patiënten met een permanente centrale katheter te beoordelen.

De secundaire doelstelling(en) is/zijn als volgt:

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige doses apixaban bij

pediatrische patiënten te beoordelen

* Om de farmacodynamiek (PD) van meervoudige doses apixaban op de PD-marker van de anti-factor Xa-activiteit bij pediatrische patiënten te beoordelen

Een verkennend doel van deze studie is om de smakelijkheid van de orale oplossing van apixaban bij de pediatrische populatie te beoordelen. Voor patiënten bij wie een minimaal bloedverlies vereist is (bijv. jongere patiënten), zal in groep 5 een push en pull-methode om bloed uit de CVC af te nemen geëvalueerd worden, om de betrouwbaarheid van deze methode bij de jongste groepen (groepen 1 en 2) te bepalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, sequentieel, oplopend meervoudige dosis, ontwikkeld onderzoek bij pediatrische patiënten in de volgende leeftijdsgroepen:

Groep 1: neonaten tot 27 dagen oud

Groep 2: Zuigelingen * 28 dagen tot < 2 jaar

Groep 3: Jonge kinderen van 2 jaar tot < 6 jaar

Groep 4: Kinderen van 6 jaar tot < 12 jaar

Groep 5: Adolescenten van 12 jaar tot < 18 jaar

Voor de studie zal er een totaal van 60 proefpersonen doses toegediend krijgen.

Er zullen twee groepen worden aangenomen van elk 6 proefpersonen in elke leeftijdsgroep (in totaal 12 proefpersonen per leeftijdsgroep). De eerste onderzoeksgroep (groep A) krijgt een dosering waarvan wordt verwacht dat deze blootstellingsniveaus biedt gelijk aan de helft van de stabiele toestand waarop gericht wordt (met andere woorden, een dosis die naar verwachting een mediane maximale anti-Xa activiteit geeft gelijk aan de helft van deze die bepaald wordt bij volwassenen na toediening van 2,5 mg tweemaal daags bij stabiele toestand). Na controle van de veiligheid en de PD-gegevens van 6 patiënten in de eerste studiegroep, zal de tweede studiegroep (groep B) binnen dezelfde leeftijdsgroep een dosis ontvangen die het dubbele is van de dosis ontvangen in de eerste groep, of een dosis waarvan wordt verwacht dat die een mediane maximale anti-Xa activiteit geeft die gelijk is aan deze die bepaald wordt bij volwassenen na toediening van 2,5 mg tweemaal daags in een stabiele toestand. Het aantrekken van proefpersonen voor de oudere leeftijdsgroepen (groepen 3, 4 en 5) zal tegelijkertijd starten. De inschrijving voor de jongere leeftijdsgroepen (groep 2A en 1A) zal beginnen na het bestuderen van de gegevens uit de oudere leeftijdsgroepen, zoals specifiek in het protocol beschreven is.

Op dag 1 en op de ochtend van dag 2 zullen de bijwerkingen en de anti-Xa-gegevens voor elk proefpersoon worden beoordeeld. Dezelfde dosis zal gebruikt worden voor de resterende behandelingsperiode (de avond van dag 2 tot en met dag 10), tenzij uit de gegevens blijkt dat de anti-Xa-activiteit veel hoger is dan verwacht, in welk geval een lagere dosis zal worden gegeven op de avond voor dag 2 en gedurende dag 2. De geschatte duur van de studie is 32 dagen, wat 21 dagen voor de screeningperiode omvat: 10 dagen voor de behandelingsperiode en 1 dag voor het beëindigingsbezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Apixaban tweemaal daags toegediend in de vorm van een orale oplossing

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek, zal van de patiënt worden verwacht mee te doen aan meerdere bezoeken aan het ziekenhuis, waar ze een lichamelijk onderzoek, vitale functie-meting en bloedonderzoek voor beoordeling van de veiligheid zullen ondergaan, urinedrugstesten (alleen voor adolescenten), een zwangerschapstest (voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen. Bovendien zal er van de patiënten worden verwacht dat ze een aantal uren in het ziekenhuis blijven (bij bepaalde bezoeken) voor farmacokinetische en farmacodynamische bloedafname. In een poging om het aantal procedures die pijn of leed bij de patiënt kunnen veroorzaken te minimaliseren, wordt de onderzoeker aangeraden monsters te halen uit de bij het proefpersoon vooraf geïnstalleerde CVC. De reden hiervoor is de extra naaldprikken voor het inbrengen van een perifere bloedafname via een IV katheter of het uitvoeren van individuele bloedafname voor de vele benodigde monsters te voorkomen. Patiënten (of hun verzorgers) zullen worden gevraagd om de smakelijkheid te beoordelen met behulp van een visuele analoge schaal, op dagen 1, 2 en één van de volgende dagen: 5, 6 of 7. De beoordeling van de smakelijkheid zal worden gebruikt om de smaak van de apixaban-oplossing te beoordelen. Hoewel sommige patiënten gehospitaliseerd kunnen zijn, vallen deze beoordelingen boven een routine zorgstandaard. Dit is geen behandelingsonderzoek, en als zodanig is er geen direct verwacht voordeel voor de proefpersonen die aan deze studie deelnemen, anders dan het bijdragen tot het onderzoek van het product. De mogelijke risico's voor de proefpersonen in dit onderzoek zijn naar verwachting minimaal, maar het onderzoek kan de mogelijke risico's met apixaban en van de procedures zelf inhouden. Deze procedures zullen worden uitgevoerd door opgeleide medische zorgverleners zodat eventuele risico's of ongemak voor de patiënt tot een minimum herbracht zouden moeten zijn.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3440 AM Woerden
Nederland

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3440 AM Woerden
Nederland

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)

- 1) Een ondertekende, schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon (ouders of voogden) in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften en indien daartoe mentaal in staat, instemming van de proefpersoon, als dit plaatselijk vereist wordt.
- 2) Personen met een stabiele ziekte met gelijk welk type van een werkende centraal veneuze katheter in het bovenste of onderste veneuze systeem (bijv. jugularis, subclavia; femorale ader) waarvan verwacht wordt dat het in de proefpersoon geplaatst blijft tijdens het behandelingsgedeelte van de studie.
- 3) Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen > 37 weken tot < 18 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Huidige of recente (minder dan 3 maanden na toediening van de studiemedicatie) gastrointestinale ziekte of gastrointestinale chirurgie, die de absorptie van de studiemedicatie kan beïnvloeden (dat wil zeggen ernstige diarree, ileus, of

malabsorptieyndroom).

- 2) Onvermogen om orale medicatie of toediening van medicatie via een enterale sonde te verdragen
- 3) Onvermogen om centraal veneuze toegang te verdragen.
- 4) Heparine-gecoate CVC
- 5) Voorgeschiedenis of bewijs van abnormale bloedingen of stollingsstoornis met inbegrip van deze bij een eerstegraads familielid
- 6) Elke aandoening waarvoor naar het oordeel van de onderzoeker een operatie nodig is of waarvoor de toediening van een antistollingsmiddel een contra-indicatie is.
- 7) Momenteel een permanente behandeling met een antistollingsmiddel of een middel tegen bloedplaatjesaggregatie ondergaan, of dit nodig hebben.
- 8) Behandeling met een krachtige CYP3A4-remmer of -inductor, of met een P-glycoproteïne-remmer of -inductor binnen 2 weken na inschrijving.
- 9) Elke andere degelijke medische, psychiatrische en/of sociale reden, zoals bepaald door de onderzoeker.
- 10) Abnormale bevindingen van basislijn laboratoriumtests, zoals bepaald door het protocol
- 11) Elke aanwijzing van orgaandysfunctie of enige andere klinisch significante afwijking in het lichamelijk onderzoek, vitale functies, of klinische laboratoriumbepalingen die verder gaat dan wat in overeenstemming met de doelgroep is.
- 12) Voorgeschiedenis van allergie voor apixaban of factor Xa-remmers of enige andere belangrijke allergie voor geneesmiddelen (zoals anafylaxie of hepatotoxiciteit).
- 13) Voorgeschiedenis van significante bijwerkingen of van bijwerkingen gerelateerd aan grotere bloedingen als reactie op andere coagulantia of middelen tegen bloedplaatjesaggregatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 4

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Apixaban
Generieke naam:	Eliquis
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	30-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2010-024597-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01195727
CCMO	NL34025.000.11