

Open label study comparing efficacy and safety of dabigatran etexilate to standard of care in paediatric patients with VTE

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Teens , Children , Infants and preschool , Newborn infants
Gender	Phases	Participants
	Phase III	360

Information

Identifier

2013-002114-12

Investigated Disease

Treatment of blood clot in the veins

Scientific Title

Open-label, randomized, parallel-group, active-controlled, multi-centre non-inferiority study of dabigatran etexilate versus standard of care for venous thromboembolism treatment in children from birth to less than 18 years of age

Summary

Venous thromboembolism (VTE) treatment using current standard of care therapies such as low molecular weight heparin (LMWH) and vitamin K antagonist (VKA) continues to present some challenges in clinical practice. With VKA use, frequent INR monitoring is required due to a narrow therapeutic range which is often complicated by age, changing diet, medication interactions and underlying disease. LMWH has several benefits in children over VKA and it is currently regarded as the preferred agent for paediatric VTE treatment.

However, the anxiety that patients and parents often feel, which is sparked by the requirement of subcutaneous administration, may lead to compliance issues. As well, the use of LMWH for paediatric VTE treatment is not sufficiently studied and characterised in well-controlled clinical trials. Clinical challenges observed with VKA and LMWH usage warrant the development of easier to use treatment modalities with a comparable safety and efficacy profile to current standard of care treatments. Dabigatran may help to bring a new and innovative therapy to paediatric patients with VTE, therefore providing a benefit the entire paediatric patient population with VTE.

Main Objective

To assess the non-inferiority of dabigatran etexilate relative to standard of care for VTE treatment and safety in

patients 0-<18 years of age as well as to assess the appropriateness proposed dabigatran doses and formulations (capsules, pellets or oral liquid formulation) for use in this patient population

Primary Endpoints

1: First component of the co-primary endpoint: A combined efficacy endpoint of complete thrombus resolution plus freedom from recurrent VTE plus freedom from mortality related to VTE 2: Second component of the co-primary endpoint: Freedom from major bleeding events (a safety endpoint)

Temporary moments of secondary assessment

1: 12 weeks
2: 12 weeks

Secondary Objective

Not applicable

Secondary Endpoints

1: Pharmacokinetic assessments (plasma concentrations of total dabigatran) 3 days after start of treatment (after at least six consecutive dabigatran doses) and after 3 days following any dabigatran dose adjustment
2: Frequency of dose adjustments
3: Frequency of switch of type of anti-coagulation therapy (including dabigatran to SOC) and a switch from an intended standard of care treatment to another
4: Freedom from thrombus progression at baseline and at days 21 and 84 after randomisation
5: Assessment of the acceptability of an age-appropriate formulation at end of therapy
6: Freedom from recurrence of VTE at 6, 9 and 12 months
7: Freedom from occurrence of post-thrombotic syndrome at 6, 9 and 12 months
8: All bleeding events
9: All-cause mortality
10: All components of the primary efficacy endpoints
11: Pharmacodynamic assessments (aPTT, ECT and dTT) 3 days after start of treatment (after at least six consecutive dabigatran doses) and after 3 days following any dabigatran dose adjustment
12: Frequency of temporary discontinuation from therapy
13: Frequency of permanent discontinuation from therapy
14: Number of laboratory monitoring requirements for dose adjustment during the treatment phase

Temporary moments of secondary assessment

1: 3, 7, 21, 42, 63 and 84 days
2: 12 weeks
3: 12 weeks
4: 3 weeks and 12 weeks

Criteria of inclusion

- Male or female subjects 0 to less than 18 years of age at the time of informed consent / assent a
- Documented diagnosis of VTE per investigator judgment initially treated (generally 5-7 days) with an unfractionated heparin (UFH) or a low molecular weight heparin (LMWH).
- Clinical indication for 3 month of treatment with anticoagulants for the VTE episode defined under the above

inclusion criterion.

- Written informed consent provided by the patient's parent or legal guardian and assent provided by the patient (if applicable) at the time of ICF signature according to local regulations.

Criteria of exclusion

- Conditions associated with an increased risk of bleeding
- Renal dysfunction (eGFR < 80 mL/min/1.73m² using the Schwartz formula) or requirement for dialysis
- Active infective endocarditis
- Subjects with a mechanical or a biological heart valve prosthesis
- Hepatic disease:
Active liver disease, including known hepatitis A, B or C or, Persistent alanine aminotransferase (ALT) or aspartate transaminase (AST) or alkaline phosphatase (AP) > 3 × upper limit of normal (ULN) within 3 months of screening
- Pregnant or breast feeding females. Females who have reached menarche and are not using a medically accepted contraceptive method per local guidelines. Acceptable methods of birth control may include: Intra Uterine Device (IUD); oral, implantable or injectable contraceptives and estrogen patch; double barrier method (spermicide + diaphragm); or abstinence at the discretion of the investigator
- Patients in 0 to < 2 years with gestational age at birth < 37 weeks or with body weight lower than the 3rd percentile (according to the WHO Child growth standards)
- Anemia (hemoglobin < 80g/L) or thrombocytopenia (platelet count < 80 x 10⁹/L) at screening. Transfusions during the screening period are allowed, provided that a satisfactory hemoglobin or platelet level is attained prior to visit 2
- Patients who have taken prohibited or restricted medication within one week of the first dose of study medication other than medication for prior VTE treatment. - Patients who have received an investigational drug in the past 30 days prior to screening
- Patients who are allergic/sensitive to any component of the study medication including solvent
- Patients or parents/legal guardians considered unreliable to participate in the trial per investigator judgment or any condition which would present a safety hazard to the patient based on investigator judgment
- Patients or parents/legal guardians who are unwilling or unable to undergo or permit repeat of the baseline imaging tests required to confirm thrombus resolution at study days 21 and 84 or in whom repeating such imaging tests at these pre-specified time points may not be medically in the patient's best interest. Examples may include unwarranted radiation exposure as a result of a repeat CT scan at study day 21 and day 84 for a patient with an isolated case of pulmonary embolism evaluated at baseline solely by a CT scan. In such cases, the baseline radiological assessment (e.g. CT) may be supplemented with an acceptable non-radiological assessment at baseline (e.g. MRI) which could then be repeated at day 21 and day 84 hence alleviating any potential unwarranted radiation exposure.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
24/10/2013	06/02/2017	No aportado	16/02/2017

Sponsor

Boehringer Ingelheim España, S.A. España

C/Prat de la Riba 50 08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelo

Contact Person

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - QRPE pSC CT Information Disclosure
+1 800 243 0127

clintriage.rdg@boehringer-ingelheim.com

Monetary support: [Boehringer Ingelheim España, S.A.]

Centers

Active

COMPLEJO HOSPITALARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Active

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO JESUS

MADRID

MADRID

Medication

dabigatran etexilate, 50 mg

Cápsula dura

Active Principles: [DABIGATRAN ETEXILATE]

Experimental

dabigatran etexilate, 110 mg

Granules in sachet

Active Principles: [DABIGATRAN ETEXILATE]

Experimental

Pradaxa

dabigatran etexilate, 30 mg

Cápsula dura

Active Principles: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

Granules in sachet

Active Principles: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 50 mg

Granules in sachet

Active Principles: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

Pradaxa

Cápsula dura

Active Principles: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 40 mg

Granules in sachet

Active Principles: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 20 mg

Granules in sachet

Active Principles: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 150 mg

Granules in sachet

Active Principles: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

Estudio abierto para comparar la eficacia y la seguridad de dabigatrán etexilato con el tratamiento estándar para pacientes pediátricos con tromboembolismo venoso.

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Adolescentes , Niños , Lactantes y preescolar , Recién nacidos
Género	Fases	Participantes
	Fase III	360

Información

Identificador

2013-002114-12

Enfermedad investigada

Tratamiento de coágulos de sangre en las venas

Título Científico

Estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con fármaco activo, multicéntrico, de no-inferioridad de dabigatrán etexilato frente al tratamiento estándar para el tratamiento del tromboembolismo venoso en niños desde recién nacidos hasta menos de 18 años.

Justificación

El tratamiento del tromboembolismo venoso (VTE) con el actual tratamiento estándar, como la heparina de bajo peso molecular (LMWH) y los antagonistas de la vitamina K (VKA), sigue presentando algunos retos a la práctica clínica. Con el uso de los VKA son necesarios frecuentes controles del INR debido al estrecho margen terapéutico, que suele complicarse con la edad, los cambios en la alimentación, las interacciones farmacológicas y la enfermedad subyacente. Las LMWH presentan ventajas en niños con respecto a los VKA y actualmente se consideran los fármacos preferidos para el tratamiento de la VTE pediátrica. Sin embargo, la ansiedad que suele provocar en pacientes y padres la necesidad de la administración subcutánea conduce a problemas de cumplimiento terapéutico. Asimismo, el uso de las LMWH para el tratamiento pediátrico de la VTE no está suficientemente estudiado y caracterizado en ensayos clínicos bien controlados. Los retos clínicos observados con el uso de los VKA y las LMWH, justifica el desarrollo de modalidades de tratamiento más fácil de usar con un perfil de seguridad y eficacia similar a los actuales tratamientos estándar. Dabigatrán puede aportar un tratamiento nuevo e innovador a los pacientes pediátricos con VTE lo que significaría un beneficio para toda la población pediátrica con VTE.

Objetivo Principal

Evaluar la no-inferioridad de dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento estándar del TEV y la seguridad en pacientes de 0 a < 18 años, así como evaluar la idoneidad de las dosis propuestas de las formulaciones de dabigatrán (cápsulas, gránulos o formulación líquida oral) para el uso en esta población de pacientes.

Variables de Evaluación Primaria

- 1: Primer componente de la variable co-principal: variable combinada de eficacia de resolución completa del trombo y sin episodios tromboembólicos venosos recurrentes y sin mortalidad derivada de un episodio tromboembólico venoso.
- 2: Segundo componente de la variable co-principal: sin episodios de hemorragia mayor (variable de seguridad)

Momentos temporales de evaluación primaria

- 1: 12 semanas
- 2: 12 semanas

Objetivo Secundario

NA

Variables de Evaluación Secundaria

1. Evaluaciones farmacocinéticas (concentraciones plasmáticas de dabigatrán) 3 días después del inicio del tratamiento (después de por lo menos 6 dosis consecutivas de dabigatrán) y tres días después de cualquier ajuste de dosis de dabigatrán.
2. Frecuencia de los ajustes de dosis
3. Frecuencia de cambio del tipo de tratamiento anticoagulante (incluido desde el dabigatrán etexilato al tratamiento estándar) y un cambio de un tratamiento estándar intencionado a otro.
4. Sin progresión del trombo en el momento basal y a los 21 y 84 días después de la aleatorización.
5. Evaluación de la aceptabilidad de una formulación adecuada para la edad al final del tratamiento.
6. Ausencia de recidivas de VTE a los 6, 9 y 12 meses.
7. Ausencia de recidivas de la aparición del síndrome posttrombótico a los 6, 9 y 12 meses.
8. Todos los episodios hemorrágicos.
9. Mortalidad por cualquier causa
10. Todos los componentes de la variable principal de eficacia
11. Evaluaciones farmacodinámicas (aPTT, ECT y dTT) 3 días después del inicio del tratamiento (después de por lo menos 6 dosis consecutivas de dabigatrán) y tres días después de cualquier ajuste de dosis de dabigatrán.
12. Frecuencia de interrupción temporal del tratamiento
13. Frecuencia de interrupción permanente del tratamiento
14. Número de requerimientos de control analítico para los ajustes de dosis durante la fase de tratamiento.

Momentos temporales de evaluación secundaria

- 1: 3, 7, 21, 42, 63 y 84 días
- 2: 12 semanas
- 3: 12 semanas
- 4: 3 semanas y 12 semanas

Criterios de Inclusión

- Pacientes de sexo masculino o femenino de 0 a menos de 18 años de edad en el momento del consentimiento informado/asentimiento.
- Diagnóstico documentado de VTE según criterio del investigador, tratado inicialmente (por lo general de 5 a 7 días) con una heparina no fraccionada (UFH) o con una heparina de bajo peso molecular (LMWH).
- Duración prevista del tratamiento con anticoagulantes para el episodio de VTE (bajo criterio de inclusión 2) durante un periodo de 3 meses.
- Consentimiento informado por escrito de los padres/tutores legales del paciente y el asentimiento del paciente, si procede, en el momento de la firma del ICF conforme a la legislación local.

Criterios de Exclusión

- Lesiones o enfermedades asociadas a un incremento en el riesgo de hemorragia
- Insuficiencia renal (eGFR < 80 ml/min/1,73m² calculado con la fórmula de Schwartz) o necesidad de diálisis.
- Endocarditis infecciosa activa
- Pacientes con una prótesis valvular cardíaca artificial o biológica.
- Enfermedad hepática:
 - a. Enfermedad hepática activa, incluidas las hepatitis A, B o C, o
 - b. Valores persistentes de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) o fosfatasa alcalina (AP) > 3 x límite superior de la normalidad (ULN) dentro de los 3 meses de la selección.
- Mujeres embarazadas o en lactancia. Mujeres que hayan alcanzado la menarquía y no utilicen un método anticonceptivo aceptado desde el punto de vista médico conforme a las guías locales. Los métodos de control de la natalidad aceptables son: el dispositivo intrauterino (IUD), contraceptivos orales, implantables o inyectables y parche de estrógenos, métodos de doble barrera (espermicida + diafragma) o abstinencia sexual, a criterio del investigador.
- Pacientes de 0 a < 2 años con una edad gestacional al nacimiento de < 37 semanas o con un peso corporal menor que el tercer percentil (de acuerdo con los estándares de crecimiento de niños de la OMS).
- Anemia (hemoglobina < 80g/L) o trombocitopenia (cifra de trombocitos < 80 x 10⁹/L) en la Selección. Se permiten transfusiones durante el periodo de selección, siempre que se alcance un nivel de hemoglobina o de plaquetas satisfactorio antes de la visita 2.
- Pacientes que hayan tomado medicaciones prohibidas o restringidas dentro de una semana de la primera dosis de la medicación en estudio, diferentes de la medicación para el tratamiento previo de la VTE. -Pacientes que hayan recibido un fármaco en fase de investigación en los 30 días antes de la Selección.
- Pacientes con hipersensibilidad o alergia conocida a alguno de los componentes de la medicación en estudio, incluidos los solventes.
- Pacientes o padres / tutores legales considerados no fiables para participar en el estudio a criterio del investigador o cualquier afección que suponga un riesgo para la seguridad del paciente, a juicio del investigador.
- Pacientes o padres / tutores legales no dispuestos o incapaces de someter o permitir la repetición de las pruebas basales de diagnóstico por imagen necesarias para confirmar la resolución del trombo en los días 21 y 84 del estudio o aquellos a los que la repetición de estas pruebas en los puntos temporales pre-especificados no redunde en el mejor beneficio para el paciente desde el punto de vista médico. Los ejemplos pueden incluir la exposición injustificada a la radiación, resultado de repetidas tomografías computerizadas en los días 21 y 84 del estudio para un paciente con un caso aislado de embolia pulmonar evaluada en el momento basal únicamente por un escáner CT. En estos casos, la evaluación radiológica basal (p. ej., CT) puede complementarse con otra evaluación no radiológica aceptable (p. ej., MRI), en el momento basal que luego podrá repetirse los días 21 y 84 del estudio, y así paliar la exposición injustificada a la radiación.

Calendario

Autorización

24/10/2013

Inicio de Ensayo

06/02/2017

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

16/02/2017

Promotor

Boehringer Ingelheim España, S.A. España

C/Prat de la Riba 50 08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelo)

Contact Person

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - QRPE pSC CT Information Disclosure

+1 800 243 0127

clintriage.rdg@boehringer-ingelheim.com

Monetary support: [Boehringer Ingelheim España, S.A.](#)

Centros

Activo

COMPLEJO HOSPITALARIO GREGORIO
MARAÑÓN

MADRID

MADRID

Activo

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO
JESUS

MADRID

MADRID

Medicamentos

dabigatran etexilate, 50 mg

Cápsula dura

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 110 mg

Granules in sachet

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

Pradaxa

Cápsula dura

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 30 mg

Granules in sachet

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 50 mg

Granules in sachet

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

Pradaxa

Cápsula dura

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 40 mg

Granules in sachet

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 20 mg

Granules in sachet

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental

dabigatran etexilate, 150 mg

Granules in sachet

Principios Activos: DABIGATRAN ETEXILATE|

Experimental