

## Edoxaban/heparin versus dalteprin in cancer patients for prevention of thrombosis

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase III	1000

## Information

### Identifier

2014-004708-30

### Investigated Disease

blood clot associated with cancer

### Scientific Title

A PHASE 3B, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, BLIND EVALUATOR (PROBE) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF (LMW) HEPARIN/EDOXABAN VERSUS DALTEPARIN IN VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH CANCER

### Summary

This is a Phase 3b, Prospective, Randomized, Open-label, Blind Evaluator (PROBE) Study Evaluating the Efficacy and Safety of (LMW) Heparin/Edoxaban Versus Dalteparin in Venous Thromboembolism Associated with Cancer. The main purpose of this study is to gather information about an investigational drug called Edoxaban that may help to treat your disease. Edoxaban is a blood thinner that is taken once a day orally. It works by modifying how your blood clots. Cancer subjects with DVT or Pulmonary Embolism are typically treated with a blood thinner such as dalteparin [or another low molecular weight heparin (LMWH)]. The purpose of this study is to compare LMWH/Edoxaban with dalteparin for the treatment of Deep Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism in subjects with cancer. Edoxaban has been approved in the US and Japan for the treatment of subjects with Deep Venous Thromboembolism and PE and is under review by the EMA in Europe as treatment for Deep Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism. Dalteparin is approved by the FDA for the treatment of Deep Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism in subjects with cancer. Approximately 1000 subjects will be included from about 130 study sites worldwide. To take part you must be 18 years or older, diagnosed with a Deep Venous Thromboembolism or Pulmonary Embolism, and be able to comply with the study requirements.

### Main Objective

The primary objective is to demonstrate the non-inferiority of a 12-month course of low molecular weight heparin (LMWH)/edoxaban compared with dalteparin for the prevention of the combined outcome of recurrent venous thromboembolism (VTE) or major bleeding in subjects with VTE associated with cancer. If non-inferiority is established, edoxaban will be compared with dalteparin for superiority.

---

### Primary Endpoints

The primary study outcome is the composite of recurrent VTE, and major bleeding.

Recurrent VTE is either:

-symptomatic confirmed (new) DVT or (new) PE;

- unsuspected (new) proximal DVT of the legs or unsuspected (new) PE located in segmental or more proximal arteries:

Unsuspected DVT or PE are thrombi that are detected during imaging testing performed for other reasons (eg, computed tomography (CT) for cancer staging) and not for suspicion of DVT or PE.

-fatal PE (including unexplained death for which PE cannot be ruled out).

---

### Temporary moments of secondary assessment

Month 12

---

### Secondary Objective

To compare LMWH/edoxaban with dalteparin with regards to rates of:

1. Recurrent VTE;
2. Major bleeding;
3. Clinically relevant non-major (CRNM) bleeding;
4. Major + CRNM bleeding;
5. Event-free survival, defined as the proportion of subjects over time free of recurrent VTE, major bleeding events, and death;
6. VTE-related death;
7. Mortality from all causes;
8. Recurrent deep vein thrombosis (DVT);
9. Recurrent pulmonary embolism (PE);
10. Healthcare resource utilization for potential recurrent VTE and bleed events.

---

### Secondary Endpoints

-Recurrent VTE;

-Major bleeding;

-CRNM bleeding;

-Major + CRNM bleeding;

-Event-free survival, defined as the proportion of subjects over time free of recurrent VTE, major bleeding events, and death;

-VTE-related death;

-Mortality from all causes;

-Recurrent DVT;

-Recurrent PE;

-Healthcare resource utilization for potential recurrent VTE and bleed events.

---

## Temporary moments of secondary assessment

Month 12

### Criteria of inclusion

Adult subjects presenting with VTE associated with cancer (other than basal-cell or squamous-cell carcinoma of the skin) for whom long-term treatment with LMWH is intended are eligible to participate in the study.

Subjects must satisfy all of the following criteria to be included in the study:

1. Male or female subjects with age  $\geq$  18 years or the otherwise legal lower age according to the country of residence;
2. Confirmed symptomatic or unsuspected lower extremity proximal DVT (ie, popliteal, femoral, iliac or inferior vena cava (IVC) vein thrombosis), or confirmed symptomatic PE, or unsuspected PE of a segmental or larger pulmonary artery;
3. Cancer (other than basal-cell or squamous-cell carcinoma of the skin), either active or diagnosed within 2 years prior to randomization. [Note: Diagnosis of cancer must be objectively documented];
4. Intention for long-term treatment (at least 6 months) with parenteral LMWH;
5. Able to provide written informed consent.

### Criteria of exclusion

1. Thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent to treat the current (index) episode of DVT and/or PE;
2. More than 72 hours pre-treatment with therapeutic dosages of anticoagulant treatment (LMWH, unfractionated heparin, and fondaparinux per local labeling), oral direct anticoagulants or VKA prior to randomization to treat the current (index) episode;
3. Treatment with therapeutic doses of an anticoagulant other than that used for pretreatment of the current (index) VTE episode prior to randomization;
4. Active bleeding or any contraindication for treatment with LMWH/dalteparin or edoxaban;
5. Indication for dalteparin other than DVT and/or PE;
6. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 3 or 4 at the time of randomization (Appendix 17.6);
7. Calculated CrCL  $<$  30 mL/min;
8. History of heparin associated thrombocytopenia;
9. Acute hepatitis, chronic active hepatitis, liver cirrhosis;
10. Hepatocellular injury with concurrent transaminase (ALT/AST  $>$  3 x ULN) and bilirubin ( $>$  2 x ULN) elevations in the absence of a clinical explanation;
11. Life expectancy  $<$  3 months;
12. Platelet count  $<$  50,000/mL;
13. Uncontrolled hypertension as judged by the Investigator (eg, systolic blood pressure (BP)  $>$  170 mmHg or diastolic blood pressure  $>$  100 mmHg despite antihypertensive treatment);
14. Women of childbearing potential without proper contraceptive measures, and women who are pregnant or breast feeding;

Note: Childbearing potential without proper contraceptive measures (ie, a method of contraception with a failure rate  $<$  1 % during the course of the study including the observational period). These methods of contraception according to the note for guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human trials for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95, modification) include consistent and correct use of hormone containing implants and injectables, combined oral contraceptives, hormone containing intrauterine devices, surgical sterilization, sexual abstinence, and vasectomy for the male partner).

15. Chronic treatment with non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including both cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for  $\geq$  4 days/week anticipated to continue during the study;
16. Treatment with aspirin in a dosage of more than 100 mg/per day or dual antiplatelet therapy (any 2 antiplatelet agents including aspirin plus any other oral or intravenous [IV] antiplatelet drug) anticipated to continue during the study;

- 17. Treatment with the P-gp inhibitors ritonavir, nelfinavir, indinavir, or saquinavir anticipated to continue during the study;
- 18. Systemic use of the P-gp inhibitors ketoconazole, itraconazole, erythromycin, azithromycin or clarithromycin at the time of randomization; subsequent use is permitted;
- 19. Subjects with any condition that as judged by the Investigator would place the subject at increased risk of harm if he/she participated in the study.

## Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
27/05/2015	13/08/2015	No aportado	10/01/2017

## Sponsor

### Daiichi Sankyo, Inc Reino Unido

399 Thornall Street NJ 08837 Edison

#### Contact Person

Clinical Trial Information Contact

+34 900-838635

eu\_cta@dsi.com

Monetary support: Daiichi Sankyo Pharma Development|Daiichi Sankyo Development Ltd|

## Centers

Active	CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNATIONAL ESPAÑA	Active	HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
--------	--	--------	---

MADRID  
MADRID  
Oncología

BARCELONA  
BARCELONA  
Unidad de Oncología Hepática

**Active**  
HOSPITAL DE SABADELL  
SABADELL  
BARCELONA  
Servei d'Oncologia

**Active**  
HOSPITAL QUIRÓN  
BARCELONA  
BARCELONA  
Servicio de Medicina Interna

**Active**  
HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA  
GIRONA  
GIRONA  
Servicio de Medicina Interna

## Medication

The choice of the parenteral LMWH in the current protocol is defined by the treating physician that is available in the country. The ATC for these agents is B01AB  
Suspensión inyectable  
Active Principles: ENOXAPARIN SODIUM|  
**Experimental**

**edoxaban**  
Comprimido recubierto con película  
Active Principles: edoxaban|  
**Experimental**

**Fragmin**  
Solución inyectable en jeringa precargada  
Active Principles: dalteparin sodium|

Comparator

## Edoxabán para el tromboembolismo venoso asociado al cáncer (TEV cáncer Hokusai)

<b>Estado</b>	<b>Tipo Participantes</b>	<b>Rangos de Edad</b>
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b>	<b>Fases</b>	<b>Participantes</b>
	Fase III	1000

## Información

### Identificador

2014-004708-30

### Enfermedad investigada

coágulo de sangre asociado a cáncer

### Título Científico

ESTUDIO DE FASE IIIB, PROSPECTIVO, ABIERTO, CON ENMASCARAMIENTO DE LOS EVALUADORES (PROBE) EN EL QUE SE EVALÚAN LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE HEPARINA (BPM)/EDOXABÁN EN COMPARACIÓN CON DALTEPARINA PARA EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO AL CÁNCER

### Justificación

Se trata de un estudio de fase IIIB, prospectivo, abierto, con enmascaramiento de los evaluadores (PROBE) en el que se evalúan la eficacia y la seguridad de heparina (BPM)/edoxabán en comparación con dalteparina para el tromboembolismo venoso asociado al cáncer. La finalidad de este estudio es recopilar información sobre un fármaco en investigación denominado edoxabán y que podría ayudar a tratar su enfermedad. Edoxabán es un anticoagulante que se toma una vez al día por vía oral. Actúa modificando la manera en que su sangre se coagula. Los sujetos con cáncer y Tromboembolismo Venoso Profundo o EP normalmente reciben tratamiento con un anticoagulante como dalteparina (u otra heparina de bajo peso molecular [HBPM]). La finalidad de este estudio es comparar HBPM/edoxabán con dalteparina para el tratamiento de la Tromboembolismo Venoso Profundo y la Embolismo Pulmonar en sujetos con cáncer. Edoxabán se ha autorizado en EE. UU. y Japón para el tratamiento de sujetos con Tromboembolismo Venoso Profundo y Embolismo Pulmonar, y está siendo revisado por la EMA de Europa como tratamiento para la Tromboembolismo Venoso Profundo y la Embolismo Pulmonar. Dalteparina está autorizada por la FDA para el tratamiento de la Tromboembolismo Venoso Profundo y la Embolismo Pulmonar en sujetos con cáncer. Aproximadamente se incluirán 1000 sujetos de unos 130 centros de estudio de todo el mundo. Para

participar, debe ser mayor de 18 años, tener un diagnóstico de Tromboembolismo Venoso Profundo o Embolismo Pulmonar y poder cumplir los requisitos del estudio.

### Objetivo Principal

El objetivo principal es demostrar la no inferioridad de un ciclo de 12 meses de heparina de bajo peso molecular (HBPM)/edoxabán en comparación con dalteparina para la prevención del resultado combinado del tromboembolismo venoso (TEV) recurrente o hemorragia grave en sujetos con TEV asociado al cáncer. Si se establece la no inferioridad, edoxabán se comparará con dalteparina para determinar la superioridad.

### VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

El resultado principal del estudio es la combinación de TEV recurrente y hemorragia grave.

El TEV recurrente es:

- TVP (nueva) sintomática confirmada o EP (nueva)
- TVP proximal (nueva) insospechada de las piernas o EP (nueva) insospechada localizada en las arterias segmentales o en las arterias más proximales:

El TVP o la EP insospechados son trombos que se detectan durante las pruebas de imagen realizadas por otras razones (p. ej., tomografía axial computarizada [TAC] para determinar el estadio del cáncer) y no en el caso de sospecha de TVP o EP.

- EP mortal (incluido el fallecimiento sin explicación en el que no se pueda excluir la EP como causa)

### Momentos temporales de evaluación primaria

Mes 12

### Objetivo Secundario

comparar HBPM/edoxabán con dalteparina con respecto a las tasas de:

1. TEV recurrente
2. Hemorragias graves
3. Hemorragias graves y no graves clínicamente relevantes (NGCR)
4. Hemorragia grave + NGCR
5. Supervivencia libre de acontecimientos, definida como la proporción de sujetos conforme pasa el tiempo sin TEV recurrente, episodios de hemorragia importantes ni muerte
6. Muerte relacionada con el TEV
7. Mortalidad por todas las causas
8. Trombosis venosa profunda recurrente (TVP)
9. Embolismo pulmonar (EP) recurrente
10. Utilización de recursos sanitarios para posibles acontecimientos de hemorragia y TEV recurrente

### VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA



- TEV recurrente
- Hemorragias graves
- Hemorragia NGCR
- Hemorragia grave + NGCR
- Supervivencia libre de acontecimientos, definida como la proporción de sujetos conforme pasa el tiempo sin TEV recurrente, episodios de hemorragia importantes ni muerte
- Muerte relacionada con el TEV
- Mortalidad por todas las causas
- TVP recurrente
- EP recurrente
- Utilización de recursos sanitarios para posibles acontecimientos de hemorragia y TEV recurrente

---

## Momentos temporales de evaluación secundaria

Mes 12

---

## Criterios de Inclusión

Podrán participar en el estudio los sujetos adultos, que presenten TEV asociado al cáncer (excepto el carcinoma cutáneo de células basales o escamosas) para quienes esté indicado el tratamiento a largo plazo con HBPM.

Entre los criterios de elegibilidad clave se incluyen:

Criterios de inclusión:

1. Hombres o mujeres ? 18 años de edad o la edad que se considere legalmente adulta según el país de residencia
2. TVP sintomática o insospechada, confirmada, proximal en las extremidades inferiores (es decir, trombosis de la vena popliteal, la vena femoral, la vena ilíaca o la vena cava inferior) o EP sintomática confirmada o EP insospechada de una arteria pulmonar segmental o mayor
3. Cáncer, excepto el carcinoma cutáneo de células basales o escamosas. El cáncer debe estar activo o se debe haber diagnosticado en un plazo de 2 años previos a la aleatorización. El diagnóstico/los antecedentes de cáncer deben estar documentados de manera objetiva
4. Intención de recibir tratamiento a largo plazo (al menos 6 meses) con HBPM parenteral
5. Capaces de otorgar su consentimiento informado por escrito

---

## Criterios de Exclusión

1. Trombectomía, inserción de un filtro caval, o uso de un agente fibrinolítico para tratar el episodio actual (de referencia) de TVP y/o EP
2. Más de 72 horas de tratamiento previo con anticoagulantes (HBPM, heparina no fraccionada y fondaparinux según la etiqueta local), anticoagulantes orales directos o agonistas de la vitamina K (AVK) antes de la aleatorización para tratar el episodio actual (de referencia)
3. Tratamiento con dosis terapéuticas de un anticoagulante excepto el que se usa para el tratamiento previo del episodio actual de TEV (de referencia) antes de la aleatorización
4. Hemorragia activa o cualquier contraindicación para el tratamiento con HBPM/dalteparina o edoxabán

5. Indicación para dalteparina distinta de TVP y/o EP
6. Un estado general de 3 o 4 según la Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) en el momento de la aleatorización Apéndice 17.6)
7. Aclaramiento calculado de la creatinina (ACr) < 30 ml/min
8. Antecedentes de heparina asociada a trombocitopenia
9. Hepatitis aguda, hepatitis activa crónica, cirrosis hepática
10. Lesión hepatocelular con elevaciones concurrentes de las transaminasas (alanina transaminasa [ALT]/aspartato transaminasa [AST] > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]) y bilirrubina (> 2 veces el LSN) a falta de una explicación clínica
11. Esperanza de vida < 3 meses
12. Recuento de plaquetas < 50.000/ml
13. Hipertensión descontrolada a criterio del investigador (p. ej., presión arterial sistólica > 170 mmHg o presión arterial diastólica > 100 mmHg a pesar del tratamiento antihipertensivo)
14. Mujeres en edad fértil sin medidas anticonceptivas adecuadas y mujeres que estén embarazadas o en período de lactancia
15. El tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) excepto la aspirina, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) durante ? 4 días/semana, que se prevea que continúe durante el estudio
16. Tratamiento con aspirina con dosis de más de 100 mg/al día o tratamiento antiplaquetario doble (2 agentes antiplaquetarios cualesquiera, entre los que se incluyen la aspirina más cualquier otro fármaco antiplaquetario oral o intravenoso) que se prevea que continúe durante el estudio
17. Tratamiento con los inhibidores de la gp-P ritonavir, nelfinavir, indinavir o saquinavir. que se prevea que continúe durante el estudio
18. Uso sistémico de los inhibidores de la gp-P ketoconazol, itraconazol, eritromicina, azitromicina o claritromicina en el momento de la aleatorización; su uso posterior está permitido
19. Sujetos con cualquier afección que, a criterio del Investigador, implicaría para el sujeto un aumento del riesgo de perjuicio si participase en el estudio

## Calendario

**Autorización**  
27/05/2015

**Inicio de Ensayo**  
13/08/2015

**Fin de ensayo**  
No aportado

**Última actualización**  
10/01/2017

## Promotor

### Daiichi Sankyo, Inc Reino Unido

399 Thornall Street NJ 08837 Edison

#### Contact Person

Clinical Trial Information Contact

+34 900-838635

eu\_cta@dsi.com

Monetary support: Daiichi Sankyo Pharma Development[Daiichi Sankyo Development Ltd]

## Centros

Activo	CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNATIONAL ESPAÑA	
	MADRID	
	MADRID	Oncología

Activo	HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA	
	BARCELONA	
	BARCELONA	Unidad de Oncología Hepática

Activo	HOSPITAL DE SABADELL	
	SABADELL	
	BARCELONA	Servei d'Oncologia

Activo	HOSPITAL QUIRÓN	
	BARCELONA	
	BARCELONA	Servicio de Medicina Interna

Activo	HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA	
	GIRONA	
	GIRONA	Servicio de Medicina Interna

## Medicamentos

The choice of the parenteral LMWH in the current protocol is defined by the treating physician that is available in the country. The ATC for these agents is B01AB

Suspensión inyectable

Principios Activos: ENOXAPARIN SODIUM|

**Experimental**

**edoxaban**

Comprimido recubierto con película

Principios Activos: edoxaban|

**Experimental**

**Fragmin**

Solución inyectable en jeringa precargada

Principios Activos: dalteparin sodium|

**Comparador**