
Hôpital Avicenne
Département Anesthésie Réanimation
125, rue de Stalingrad
93009 BOBIGNY CEDEX

Aulnay-sous-Bois,
le 19 septembre 2003

Lettre recommandée avec accusé de réception

Vos réf : BAY 59-7939/10942

Amendement n°4 (Amendment Version no 1.1/Amendment Date 2003/AUG/12)

Nos réf : DH/IH - 26-2002

Monsieur le Professeur et Cher Confrère,

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale a examiné lors de la séance du 16 septembre 2003 la demande d'amendement n°4 au protocole intitulé :

« Efficacité et tolérance du BAY 59-7939, inhibiteur oral, direct du facteur Xa dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse après pose d'une prothèse totale de hanche. Etude OdIXahip / 1049 : Une étude de doses de Phase IIa »

Le Comité émet un Avis Favorable à l'amendement n°4 (Amendment Version no 1.1/ Amendment Date 2003/AUG/12), présenté par le Professeur Marc SAMAMA investigateur et au Laboratoire BAYER PHARMA promoteur du dit protocole.

Ont participé à la délibération :

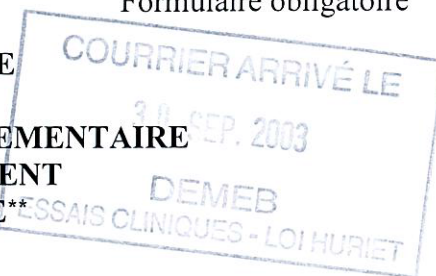
- | | |
|---------------------------------|---|
| • Monsieur Jean-Luc BREAU | Médecin |
| • Monsieur Philippe CASASSUS | Médecin |
| • Monsieur Jean-Luc DURAND | Pharmacien |
| • Monsieur Daniel FAUCHER | Médecin |
| • Madame Marie-Claude FEINSTEIN | Personne qualifiée dans le domaine social |
| • Monsieur Jean-Luc GAILLARD | Médecin |
| • Madame Élisabeth HENON | Médecin généraliste |
| • Monsieur Denis HERMAN | Médecin |
| • Madame Monique KAEPELIN | Psychologue |
| • Madame Patricia LEROUX | Pharmacien |

Je vous prie de croire, Monsieur le Professeur et Cher Confrère, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.



RECHERCHE BIOMEDICALE

DECLARATION D'INTENTION* COMPLEMENTAIRE
POUR L'ESSAI D'UN MEDICAMENT
OU D'UN PRODUIT ASSIMILE**



Date de déclaration : 26/09/2003

1. Promoteur (nom ou dénomination et adresse)

Enregistrement par l'Administration :

BAYER PHARMA
13 rue Jean Jaurès
92807 PUTEAUX CEDEX

06 OCT 2003

AGENCE
FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTÉ

Cachet

2. Titre de l'essai :

Efficacité et tolérance du BAY 59-7939, inhibiteur oral, direct du facteur Xa dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après pose d'une prothèse totale de hanche.

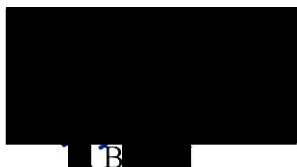
Numéro d'enregistrement de la déclaration d'intention :

0	3	0	2	4	1
---	---	---	---	---	---

Déclaration complémentaire n° 3

Numéros des rubriques modifiées : **16 et 39**

(éditer les pages de la déclaration comportant des modifications)



Directeur des Affaires Pharmaceutiques et Légales
Directeur Général
Pharmacien Responsable



Responsable
Affaires Réglementaires - Enregistrement

* pour chaque rubrique non remplie, préciser : néant

** produit assimilé : produit défini à l'article L.658-11 ou produit ou objet contraceptif

14. Principe actif nouveau : oui non

15. Classes (classification ATC) :

B01AC - Inhibiteur de l'aggregation plaquettaire (à excl. Heparine)

16. Posologie :

Les six doses suivantes ont été prévues :

- toutes les 12 heures
- mg toutes les 12 heures
- mg toutes les 12 heures
- mg toutes les 8 heures
- mg toutes les 12 heures
- mg toutes les 12 heures

Les doses de 30 mg et 40 mg toutes les 24 heures seront également étudiées (Amendement n° 4 du 12 Août 2003)

17. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

BAYER AG - D-51368 LEVERKUSEN - Allemagne

18. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

BAYER PHARMA - 13 rue Jean Jaurès - 92807 PUTEAUX CEDEX

19. A.M.M. France oui non refus suspension retrait

Etranger (citer les principaux pays) :

PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE

33. Nombre prévu de personnes : ■ patients en France.
34. Indication thérapeutique : **Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, à risque élevé ou modéré**
35. Principaux critères d'inclusion :
1. **Patient de sexe masculin âgé d'au moins 18 ans, ou femme ménopausée.**
 2. **Patient devant bénéficier de la pose d'une prothèse totale de hanche (cimentée ou non cimentée), selon une chirurgie programmée.**
 3. **Patient ayant donné par écrit son consentement éclairé pour participer à l'étude après avoir reçu, lu et compris la notice d'information sur l'étude qui lui aura été commentée par l'investigateur**
36. Durée du traitement ou de la participation par personne :
9 ± 2 jours de traitement par BAY 59-7939 après la chirurgie versus enoxaparin.
-

COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES (joindre avis et autres délibérations éventuelles en un exemplaire)

37. Comité (nom et adresse) :

**CCPPRB – Hôpital Robert BALLANGER – Centre Daniel Eisenmann
93602 AULNAY-SOUS-BOIS CEDEX**

38. Avis favorable

39. Date de l'avis : 09 Décembre 2002

Amendement n°4 : 16 Septembre 2003

Avis défavorable

Bayer Pharma

Affaires Pharmaceutiques
Affaires Légales

S.A. au capital de 17 158 000 Euros

Téléphone : 01 49 06 56 00
Télécopieur : 01 49 06 83 40
Télex : 616045
706 580 149 RCS Nanterre
APE 244C
SIRET 706 580 149 00054Monsieur le Directeur de
l'A.F.S.S.A.P.S.
ESSAIS CLINIQUES
143-147, boulevard Anatole France
93285 SAINT DENIS

V/Référence

V/Lettre

N/Référence

AMM/GL/E03315 DC3

13, rue Jean Jaurès
92807 Puteaux Cedex

Fax direct 01 49 06 59 38

Tél. direct 01 49 06 . 5782

le, 26/09/2003

Objet : Etude ODIXahip / 10492
Déclaration complémentaire n° 3
N° d'enregistrement : 030241

Monsieur le Directeur,

Nous avons l'honneur de vous informer, conformément aux dispositions de l'article R.2037 du Code de la Santé publique, que les rubriques n°s 16 et 39 de l'étude clinique enregistrée sous le n° 030241 pour notre spécialité


BAY 59-7939
Inhibiteur du facteur Xa

sont modifiées. Vous trouverez ci-joint :

- la déclaration complémentaire n° 3,
- l'amendement n° 4, version 1.1 au protocole du 12 Août 2003
- l'avis favorable du CCPPRB
- une enveloppe timbrée à nos nom et adresse.



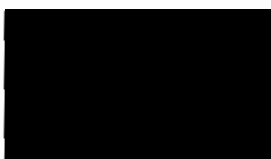


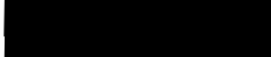
Cet amendement concerne l'inclusion de deux nouvelles doses testées : ■ mg/J et ■ mg/J.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Directeur, en l'assurance de notre haute considération.


Directeur des Affaires Pharmaceutiques et Légales
Directeur Général
Pharmacien Responsable
P.J. :
Responsable
Affaires Réglementaires Enregistrement

Bayer

CLINICAL STUDY PROTOCOL AMENDMENT

Title	Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in the Prevention of VTE in Patients Undergoing Total Hip Replacement. OdiXahip - a Phase IIa Dose Escalating Proof of Principle Trial	
Test Drug:	BAY 59-7939	
Sponsor's Name and Address:	BAYER Vital GmbH D-51368 Leverkusen	
Sponsor's Telephone Number:		
Study Number/Version/Date:	10942/Version 1.10/2002/Oct/09	
Previous Amendments: (Number/Version/Date)	Amendment No1, Version 1.2, 06/Feb/2003- Amendment No2, Version 1.3, 17/Mar/2003 Amendment No3, Version 1.2, 23/May/2003	
Development Phase:	Phase II-IV 1.1.9 12/Aug/2003	
Amendment Number/Version/Date:	Amendment No4, Version 1.0, 28/Jul/2003 D. M	
Applicable to:	All centres, all countries of study 10942	
Study Manager		
Name:		Signature: _____
		Date: _____
Statistician		
Name:		Signature: _____
		Date: 
Medical Expert		
Name:	 	Signature: 
		Date: AUG 12, 2003
CONFIDENTIAL		
This material is the property of Bayer. The information is confidential and is to be used only in connection with matters authorized by Bayer and no part of it is to be disclosed to others without prior written permission from Bayer.		

1. Table of Contents

1. Table of Contents	3
2. Description of the Amendment	3
4. INVESTIGATIONAL PLAN	4
4.1 Study Design and Plan.....	4
4.5.5 Selection and Timing of Dose for Each Subject	8
4.6.3 Assessment Periods	10
6. STATISTICAL METHODS AND DETERMINATION OF SAMPLE SIZE	11
6.1.3 Efficacy Analysis	11
6.1.5 Interim Analysis	11

2. Description of the Amendment

Daily doses of 30 and 40 mg are covered by the trial protocol, i.e. they are included in the dose range, which is proposed to be studied. Initially, bid and tid dosing regimens were planned. Since bid dosing resulted in very satisfactory clinical results both with regard to efficacy and safety, the Steering Committee of the trial strongly encouraged to explore also a once daily dosing regimen within the pre-specified range of daily doses. This proposal is also backed by the observation in the phase I study (IMP 11140) that a single dose of 30 mg resulted in a sustained inhibition of thrombin-generation lasting for more than 24 hours. This observation points to the fact that pharmacodynamic effects of BAY 59-7939 may last longer than it could be expected on the basis of its pharmacokinetics.

This amendment describes the inclusion of 30 and 40 mg qd as additional dose steps in the trial.

4. INVESTIGATIONAL PLAN

4.1 Study Design and Plan

For BAY 59-7939 the dose per intake and the daily dose will depend on the stage of the study (dose escalation study). Seven consecutive dose stages are planned. The Steering Committee will decide based on information about all reported SAEs, bleeding events, DVTs, PEs (all based on the local assessment of the investigator) as well as on phase I data if the next dose stage can be initiated or if dose stages have to be adjusted.

[REDACTED]

....

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

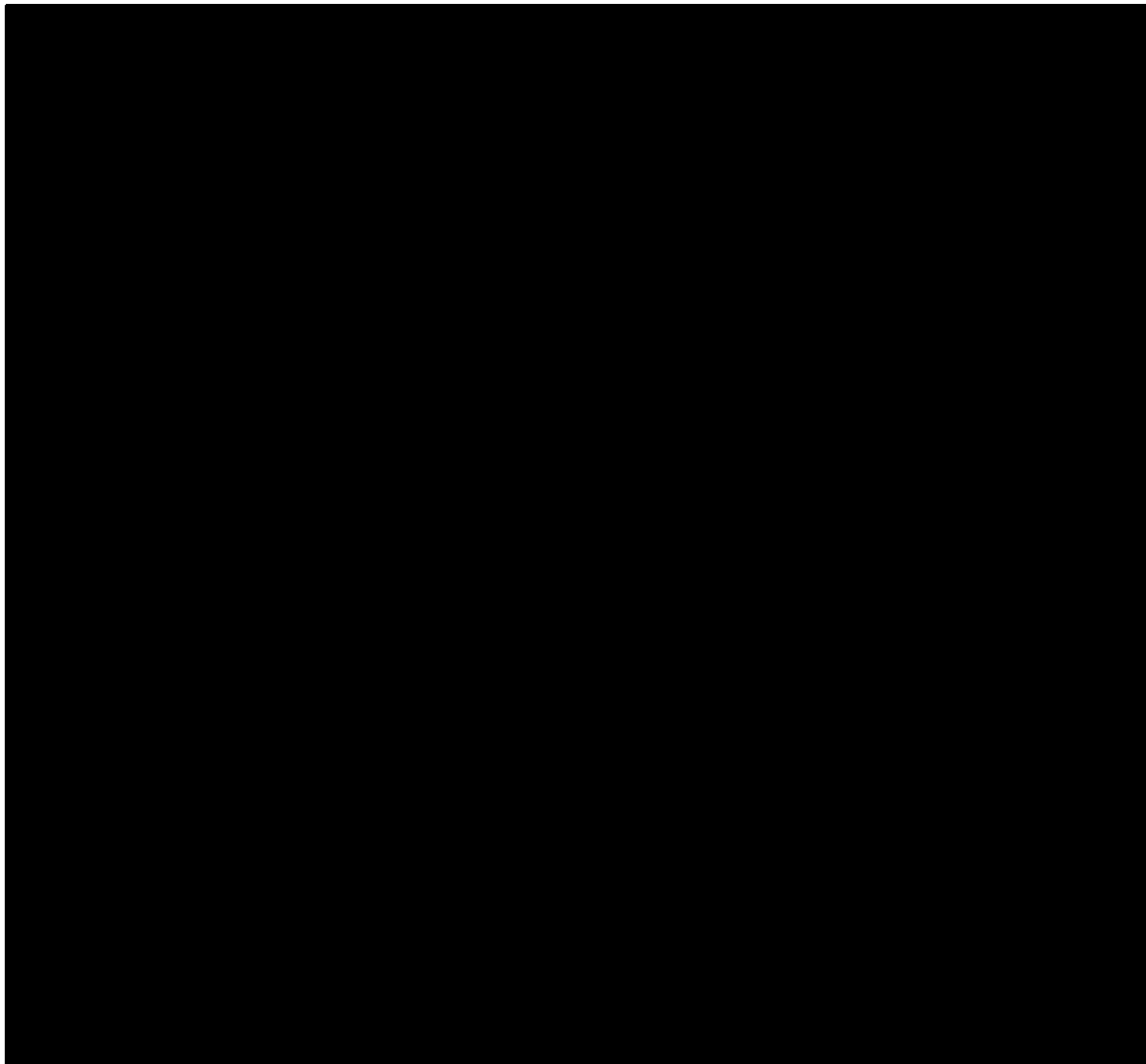
[REDACTED]

[REDACTED]

will be changed to

....

For BAY 59-7939 the dose per intake and the daily dose will depend on the stage of the study (dose escalation study). *Nine* consecutive dose stages are planned. The Steering Committee will decide based on information about all reported SAEs, bleeding events, DVTs, PEs (all based on the local assessment of the investigator) as well as on phase I data if the next dose stage can be initiated or if dose stages have to be adjusted.

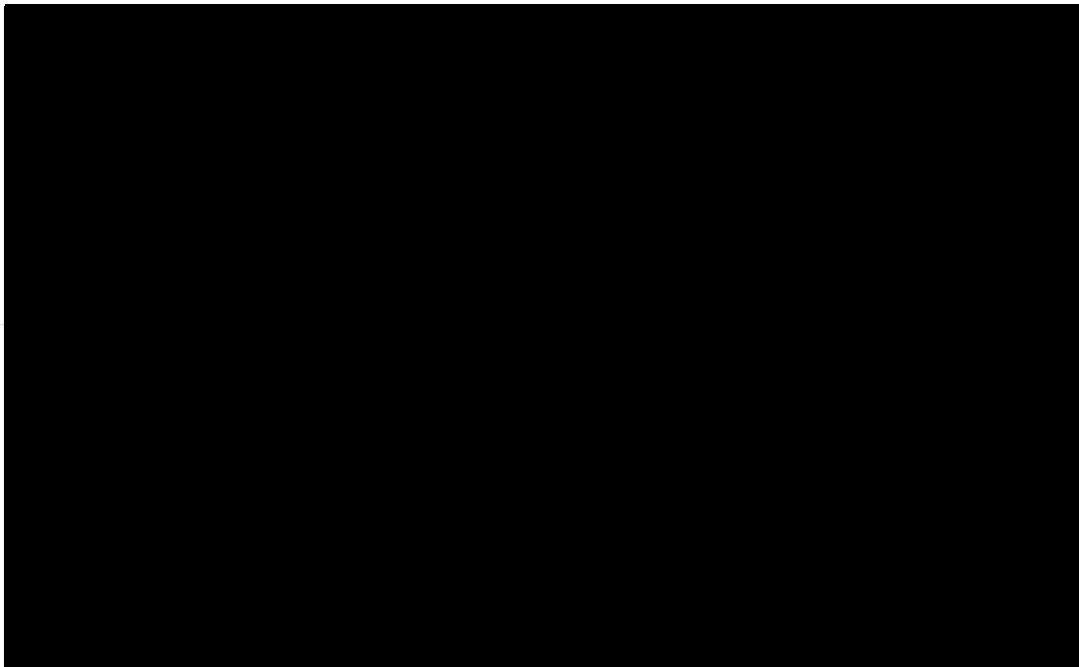




....

In total [redacted] patients are planned per dose stage, [redacted] patients randomised to oral BAY 59-7939 versus [redacted] patients randomised to enoxaparin [redacted] i.c. (3:1 randomisation scheme).

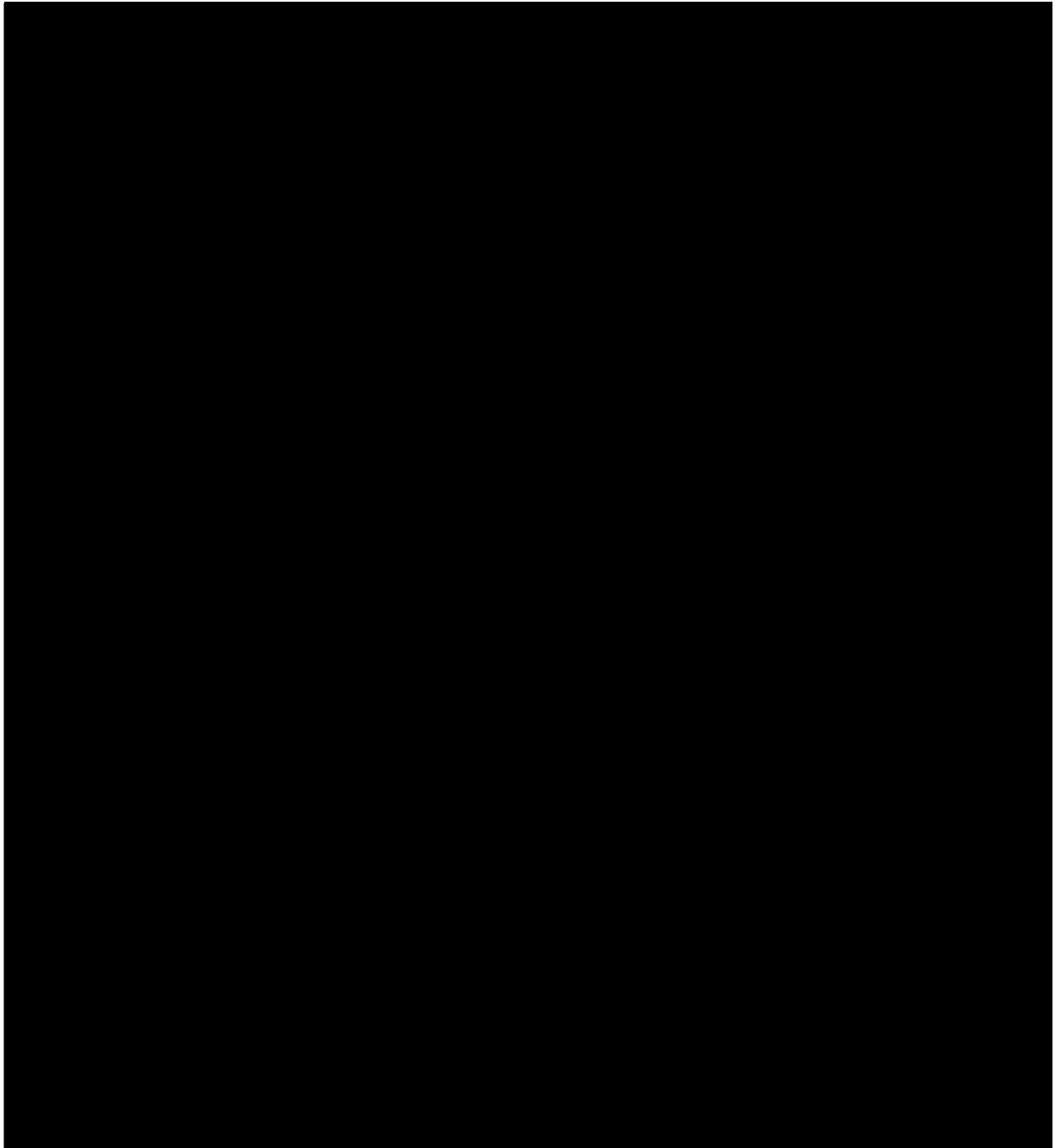
In total :



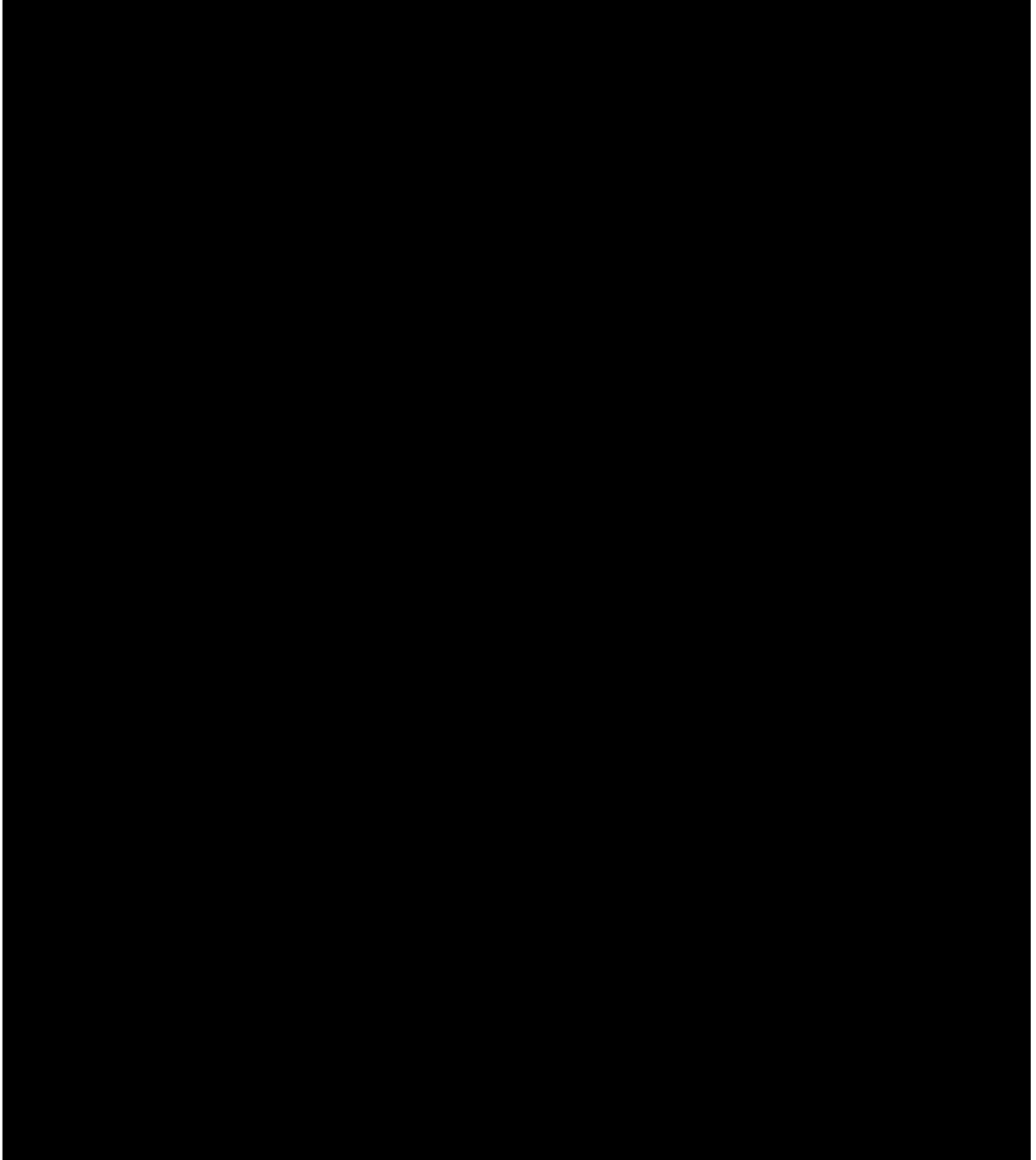
* The total number of patients who receive 40 mg/day BAY 59-7939 include [redacted] patients which are randomised to dose stage III (20 mg bid BAY 59-7939) and 75 patients randomised to dose stage IX (40 mg once daily BAY 59-7939).

4.5.5 Selection and Timing of Dose for Each Subject

....



will be changed to



4.6.3 Assessment Periods

This trial will consist of seven dose stages (please refer to chapter 4.1).

The assessment period per patient includes a 5 to 11 days treatment period followed by a 30 days follow-up period which can be extended up to 60 days.

Will be changed to

....

This trial will consist of **nine** dose stages (please refer to chapter 4.1).

The assessment period per patient includes a 5 to 11 days treatment period followed by a 30 days follow-up period which can be extended up to 60 days.

6. STATISTICAL METHODS AND DETERMINATION OF SAMPLE SIZE

6.1.3 Efficacy Analysis

In case that bid administration and tid administration result in the same total daily dosage, the bid administration will be compared with enoxapain first.

Will be changed to

In case that bid administration, tid administration and od administration result in the same total daily dosage, the bid administration will be compared with enoxapain first, followed by the comparison of the od administration with enoxaparin.

6.1.5 Interim Analysis

The following section will be added:

The study will be fully reported based on all bid dose stages. The efficacy and safety results of the od dose stages will be added as an amendment to the medical research report.