

Een fase 2, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met variërende dosis om de veiligheid en werkzaamheid van Apixaban bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom te beoordelen.

Gepubliceerd: 19-07-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid (bloeding) van 4 dosissen apixaban in vergelijking met placebo over een behandelingsperiode van 26 weken bij geselecteerde patiënten met recent (

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30198

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APPRAISE-1

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Acuut Coronair Syndroom, vernauwing hartkransslagaders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: sponsor (Bristol-Myers Squibb)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACS, apixaban, ischemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire veiligheidsresultaat is de combinatie van ernstige bloedingen en klinisch significante niet-ernstige bloedingen die zich voordoen tot aan het einde van de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire veiligheidsresultaten voor dit onderzoek zijn:

- 1) alle bloedingen, waaronder ernstige bloedingen, klinisch significante niet-ernstige bloedingen en lichte bloedingen die zich voordoen tot het eind van de behandeling en
- 2) de combinatie van overlijden wegens alle oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, ernstige heroptredende ischemie en beroerte zonder bloedingen tijdens de 30 dagen na beëindiging van de therapie. Andere maatstaven voor veiligheidsresultaten zullen ook worden geëvalueerd en zijn onder meer bijwerkingen en abnormale resultaten in standaard klinisch laboratoriumtesten, bijv. hemoglobine, trombocytentelling, ALT/AST en creatinine

De maatstaven voor werkzaamheid zijn:

- 1) de combinatie van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct,

ernstige heroptredende ischemie en beroerte zonder bloedingen tot en met week 26 en

2) de combinatie van overlijden wegens alle oorzaken, niet-fataal

myocardinfarct, ernstige heroptredende ischemie en beroerte zonder bloedingen die zich voordoen tot en met week 26.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cardiovasculaire ziekten zijn wereldwijd de grootste veroorzakers van morbiditeit en mortaliteit. Hieronder valt ook acuut coronair syndroom (ACS). Trombotische processen en trombo-embolische gebeurtenissen schijnen direct betrokken te zijn bij het ontstaan van deze ziekte of maken de behandeling en prognose ingewikkeld. Behandeling van cardiovasculaire ziekten bestaat uit antitrombotische therapie met parenterale en orale anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers. Ondanks het gebruik van deze middelen krijgt een significant aantal patiënten terugkerende trombotische problemen en een hogere kans op bloedingen. Eén van de mechanismen voor verbeteren van de profylaxis en behandeling van thrombo-embolische ziekten is het remmen van Factor Xa en/of thrombine. Door factor Xa te remmen, verminderd de conversie van prothrombine naar actief thrombine. Hierdoor vermindert het thrombine-bemiddelings activatie van het stollingsproces, inclusief fibrine formatie en bloedplaatjes activatie. Apixaban is een orale factor Xa remmer. Er wordt verwacht dat door de hoge affiniteit en selectiviteit van apixaban voor factor Xa dit resulteert in een potente antithrombotische activiteit met een verbeterd veiligheids- en tolerabiliteitsprofiel vergeleken met momenteel aanwezige behandelingen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het bepalen van de veiligheid (bloeding) van 4 dosissen apixaban in vergelijking met placebo over een behandelingsperiode van 26 weken bij geselecteerde patiënten met recent (≤ 7 dagen) acuut coronair syndroom (ACS). Bepalen van de optimale dosis en kuur van apixaban voor gebruik in een fase 3 ACS onderzoek.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen waarbij 4 dubbelblinde dosisgroepen van apixaban worden geëvalueerd ten opzichte van placebo,

uitgevoerd in twee fasen, fase A en fase B. In fase A worden in aanmerking komende patiënten gerandomiseerd in gelijke aantallen voor apixaban 2,5 mg BID en apixaban 10 mg QD placebo. Alle patiënten ontvangen ASA $\leq$ 165 mg/dag en eventueel clopidogrel 75 mg/dag. De randomisatie zal worden gestratificeerd door gebruik van clopidogrel.

Na ongeveer 360 patiënten (ongeveer 120 patiënten in elk van de groepen) zijn gerandomiseerd en behandeld in fase A zal de DSMB veiligheidsgegevens doornemen en aanbevelingen maken voor fase B van het onderzoek.

In fase B kan de DSMB aanbevelen om randomisatie uit te breiden met hogere dosisniveaus van apixaban, om de randomisatie op de oorspronkelijke drie behandelingsgroepen te handhaven of om het onderzoek te beëindigen. Als de randomisatie wordt uitgebreid met hogere dosisgroepen zullen in aanmerking komende patiënten gerandomiseerd blijven worden voor apixaban 2,5 mg BID en apixaban 10 mg QD, alsmede voor apixaban 10 mg BID, apixaban 20 mg QD of placebo. In totaal zullen 300 patiënten worden gerandomiseerd in elke apixaban-groep en 600 patiënten voor placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

fase A: 1 groep krijgt apixaban 2.5 mg 2 maal daags 1 groep krijgt apixaban 10 mg 1 maal daags 1 groep krijgt placebo fase B: gelijk aan fase A of eventueel toevoegen van volgende groepen: 1 groep krijgt apixaban 10 mg 2 maal daags 1 groep krijgt apixaban 20 mg 1 maal daags

Inschatting van belasting en risico

In totaal zijn er 6 visites op het centrum en 4 telefonische contacten

Lichamelijk onderzoek: bij screening en op week 26.

Interview: Medische geschiedenis bij screening; vragen over veiligheid en effectiviteit op week 1, 3, 6, 9, 13, 18, 22, 26 en 30

Bloedafnamen: dag 1, week 1, 3, 9, 18 en 26

ECG: screening, week 1, 9, en 26

vitale functies (BP en HR): screening, dag 1, week 1, 3, 9, 13, 18 en 26

Risico's van apixiban kunnen zijn: significante bloedingen in kritische organen of gerelateerd aan operaties of procedures. Ook kunnen er kleine bloedingen zoals bloedneus, bloedend tandvlees en blauwe plekken. In een klein aantal patiënten is bloed in de urine en ontlasting gezien of als kleine puntjes onder de huid. Andere bijwerking kunnen zijn: laag aantal witte bloedcellen, dunne ontlasting, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, toegenomen leverfunctietesten, maagzuur, brandend en tintelend gevoel en licht in het hoofd.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

-

Princeton, NJ 08543-4000
USA

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

-

Princeton, NJ 08543-4000
USA

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)

- recent (≤ 7 dagen) acuut coronair syndroom
- onbekende coronaire anatomie of $> 50\%$ stenose in tenminste 1 coronaire hoofdader
- plus 1 of meer additionele cardiovasculaire risico factoren (b.v.: DM, Htn, PVD, CHF)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- geplande PCI of bypass procedure na randomisatie
- persistente ernstige hypertensie
- ernstig nierfalen
- recente beroerte (binnen laatste 3 maanden)
- NYHA klasse IV
- bloedplaatjes $\leq 100000/\text{mm}^3$, hemoglobine $<10 \text{ g/dl}$, hematocriet $<30\%$
- noodzaak voor voortdurende behandeling met parenterale of orale anticoagulantia
- chronisch gebruik van NSAID of hoge dosering aspirine ($>325 \text{ mg/dag}$)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	apixaban

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2006

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2006

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Afgewezen

Datum: 05-09-2006

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2005-004338-42-NL
CCMO	NL11966.030.06