

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multi-centrum, dosis-escalatie en dosis-bevestigend onderzoek om de veiligheid en effectiviteit van Rivaroxaban (in combinatie met aspirine alleen of in combinatie met aspirine + een thienopyridine) in patiënten met acuut coronair syndroom te onderzoeken

Gepubliceerd: 05-12-2006 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

De doelstelling van het onderzoek is tweeledig: in de eerste fase van het onderzoek wordt onderzocht welke dosering van rivaroxaban (het experimentele middel) het meest veilig en effectief is. In de tweede fase van het onderzoek wordt verder gegaan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30638

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het ATLAS onderzoek.

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

acuut coronair syndroom, hartinfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: de opdrachtgever van het onderzoek (zie ook B6)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-Xa, cardiovasculair, effectiviteit, rivaroxaban

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Fase I:

De primaire onderzoeksvariabele in fase I is het evalueren van de veiligheid van rivaroxaban in patiënten met recent acuut coronair syndroom, die behandeld worden met aspirine alleen of met aspirine met een thienopyridine. De dosering, doseringsregime en achtergrond therapie met het meest optimale benefit:risk profiel zal geselecteerd worden gebaseerd op de resultaten uit fase I met een meer extensieve evaluatie van de effectiviteit in fase II.

Fase II:

De primaire onderzoeksvariabele in fase II is het evalueren van de mogelijkheid van rivaroxaban om de gecombineerde incidentie van dood, myocard infarct (of een nieuw myocard infarct), beroerte (ischemisch, hemorrhagisch of onbekende oorzaak) of ernstig terugkerende ischemie die revascularisatie vereist in patiënten met recent acuut coronair syndroom (inclusief STEMI, NSTEMI of UA)

die behandeld worden met aspirine alleen of met aspirine met een thienopyridine na medische therapie of PCI als acute behandeling te reduceren.

Secundaire uitkomstmaten

Fase I:

- evalueren van primaire en secundaire effectiviteits eindpunten om een benefit:risk bepaling te maken;
- evalueren van PK/PD variabelen van rivaroxaban om blootstelling aan rivaroxaban vast te stellen, waarbij gebruik gemaakt wordt van rivaroxaban plasma concentraties en blootstelling/response verbanden waarbij de factor Xa activiteit en prothrombine tijd gebruikt wordt;
- evalueren van de mogelijkheid van rivaroxaban om thrombine vorming te verminderen, vastgesteld met behulp van biomarkers zoals fragment F1.2 levels;
- algemene veiligheid van behandeling met rivaroxaban vaststellen.

Stage 2:

- evalueren van de mogelijkheid van rivaroxaban om het optreden van het gecombineerde eindpunt van dood, myocard infarct of beroerte te verminderen gedurende 6-maandelijke behandeling;
- evalueren van de mogelijkheid van rivaroxaban om het optreden van het gecombineerde eindpunt van dood, myocard infarct, beroerte of ernstige terugkerende ischemie te verminderen gedurende 6-maandelijke behandeling;
- vaststellen van het netto klinisch voordeel van rivaroxaban door het optreden van het gecombineerde eindpunt van dood, myocard infarct, beroerte, ernstige terugkerende ischemie die revascularisatie vereist, TIMI ernstige bloeding (zie

p. 84 protocol), TIMI minder ernstige bloeding (zie p. 84 protocol) gedurende 6

maanden te meten;

- evalueren van de mogelijkheid van rivaroxaban om elke component van de primaire, samengestelde effectiviteits parameter te verminderen;
- evalueren van de mogelijkheid van rivaroxaban om ischemie te verminderen, zoals gemeten door continue ST-segment monitoring in een subgroep van patiënten;
- evalueren van de mogelijkheid van rivaroxaban om de incidentie van linker ventriculaire thrombus vorming op dag 10-14 na randomisatie te verminderen in een subgroep van patiënten met anterior STEMI;
- algemene veiligheid van behandeling met rivaroxaban vaststellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart- en vaatziekten zijn een van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. Na het optreden van een hartinfarct en onstabiele angina pectoris (pijn op de borst in rust) worden anti-stollingsmedicijnen (*bloedverduunners*) voorgeschreven, om te voorkomen dat zich nieuwe bloedpropjes vormen die de kransslagaders opnieuw afsluiten. De kransslagaders zijn de bloedvaten die bloed aanvoeren naar het hart.

Aspirine is een van de meest voorgeschreven medicijnen na een hartinfarct en onstabiele angina pectoris. Naast aspirine worden een aantal andere bloedverduunners voorgeschreven, met verschillende werkingsmechanismen (bijv. thienopyridines). Vaak worden combinaties van bloedverduunners voorgeschreven. Rivaroxaban valt in de klasse van factor Xa remmers (factor Xa speelt een rol in de bloedstolling). In dit onderzoek wordt onderzocht of rivaroxaban een waardevolle bijdrage kan leveren aan het voorkomen van een nieuw hartinfarct, onstabiele angina pectoris of beroertes wanneer het in combinatie met aspirine alleen of in combinatie met aspirine en een thienopyridine wordt gegeven. Het onderzoek is opgebouwd uit 2 fasen (zie ook vraag 5), waarin in fase I de dosering met het meest optimale benefit-risk profiel wordt onderzocht, waarna in fase II met de betreffende dosering verder wordt gegaan en waarin verder onderzocht wordt of rivaroxaban een effectief middel is om nieuwe hartinfarcten, beroertes, etc. bij patiënten met acuut coronair syndroom te

voorkomen.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van het onderzoek is tweeledig: in de eerste fase van het onderzoek wordt onderzocht welke dosering van rivaroxaban (het experimentele middel) het meest veilig en effectief is. In de tweede fase van het onderzoek wordt verder gegaan met de meest optimale dosering uit de eerste fase van het onderzoek en wordt verder onderzocht of rivaroxaban een effectief middel is om nieuwe hartinfarcten, beroertes, etc. bij patiënten met acuut coronair syndroom te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multi-centrum, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-blinde studie om de veiligheid en effectiviteit van rivaroxaban te onderzoeken in patiënten met acuut coronair syndroom, die behandeld worden met aspirine alleen (stratum 1) of met aspirine + een thienopyridine (stratum 2). De studie bestaat uit 2 fasen:

Fase I: In Fase I wordt de dosis van rivaroxaban met het meest optimale benefit risk profiel bepaald.

Fase II: In Fase II wordt met de meest optimale dosis uit Fase I verder onderzocht of rivaroxaban het opnieuw optreden van acuut coronair syndroom kan voorkomen.

Elke fase heeft een screening/baseline fase in de 6 dagen vóór randomisatie of op de dag van randomisatie (dag 1). De dubbel-blinde behandelperiode duurt 6 maanden, waarbij een eindvisite gepland staat aan het einde van deze periode of in het geval dat patiënten voortijdig het onderzoek verlaten. Ongeveer 30 dagen na de laatste inname van onderzoeksmedicatie, zal een follow-up onderzoek gedaan worden en zal nagegaan worden of er nog eventuele bijwerkingen zijn opgetreden en zullen bijwerkingen die nog niet over waren geëvalueerd worden. De totale duur van het onderzoek is ongeveer 216 dagen, ongeacht in welke fase of behandelgroep een patiënt is ingedeeld.

Per stratum en doseringsniveau zijn er steeds 3 behandelgroepen: placebo, rivaroxaban in een 2 x daagse dosering en rivaroxaban in een 1 x daagse dosering. Zie ook pagina's 48 en 49 van het protocol voor een schematische weergave. Patiënten worden met een kans van 1 op 3 gerandomiseerd tot één van de 3 behandelgroepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In beide fases en in beide strata ontvangen patiënten óf placebo, óf rivaroxaban in een 2 x daagse dosering, óf rivaroxaban in een 1 x daagse dosering. De totale dagelijkse doseringen die in fase I getest worden zijn 5, 10 en 20 mg. De meest optimale dosering uit fase I zal verder onderzocht worden in fase II. Mogelijk worden gedurende het onderzoek nog extra behandelgroepen toegevoegd waarin ook de doseringen van 15 mg en 30 mg per dag onderzocht worden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: patiënten zitten maximaal 216 dagen in het onderzoek (inclusief screeningsperiode en 4 weken follow-up periode). De patiënten moeten na ontslag uit het ziekenhuis nog 7 maal naar het ziekenhuis komen en een aantal trial procedures ondergaan (onder andere bloedafnames, ECG en invullen van vragenlijst).

Risico*s: de bijwerkingen van aspirine en thienopyridines zijn bekend.

In eerder onderzoek met gezonde vrijwilligers zijn geen verschillen gezien in het optreden van milde bijwerkingen tussen mensen die met Rivaroxaban behandeld zijn en mensen die met placebo behandeld zijn. Bijwerkingen die bij meer dan 2% van deze proefpersonen zijn gemeld, zijn abdominale zwelling (opgezwollen buik), pijn in de bovenbuik, misselijkheid, brandend maagzuur, vermoeidheid, hoofdpijn, huiduitslag en zere keel. Rivaroxaban is een bloedverdunner en kan het stollen van het bloed moeilijker maken in het geval van een bloeding.

Daarom is er een risico dat er een bloeding optreedt.

De patiënt krijgt een uitgebreid screeningsonderzoek, alvorens er wordt overgegaan tot randomisatie. Gedurende het onderzoek wordt de patiënt nauwkeurig opgevolgd. In het geval van bijwerkingen, worden extra visites ingepland om deze op te volgen. In het geval van bloedingen zijn richtlijnen opgesteld (zie pagina 85 protocol).

De risico*s bij bloedafname zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

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)

- Mannen/vrouwen tussen 18 en 75 jaar
- Diagnose STEMI (myocard infarct met ST-segment stijging) of NSTEMI (myocard infarct zonder ST-segment stijging) of onstabiele angina met tenminste 1 van de volgende kenmerken: verhoogde cardiale enzym marker, ≥ 1 mm ST-segment afwijking of een TIMI risk score ≥ 3 (zie protocol pagina 50)
- symptomen die duiden op ACS gedurende tenminste 10 minuten in rust in de periode van 7 dagen voor randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- condities die het risico op een bloeding verhogen
- condities die het risico op een intracraniale bloeding verhogen
- vereiste medicijnen of procedures (voortgezette behandeling met anticoagulantia, geplande PCI binnen 30 dagen na randomisatie)
- ernstige andere aandoeningen (zoals cardiogene shock, anemie)
- algemeen (bijv. allergie voor aspirine, zwangerschap, medewerkers van het studie centrum)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-06-2007
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	rivaroxaban
Generieke naam:	rivaroxaban

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2007

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2007

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2007

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2006-004449-40-NL
NCT00402597
NL15332.060.06