

Eenmaal daags orale directe factor Xa inhibitor rivaroxaban voor de preventie op lange termijn van recidief symptomatische veneuze trombo-embolie bij patiënten met symptomatische diepe veneuze trombose of longembolie. IMP rivaroxaban (BAY 59-7939) Study number 11899

Gepubliceerd: 29-12-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

We willen met deze studie aantonen dat er minder nieuwe trombotische gevallen voorkomen tijdens een bijkomende behandelingsperiode van 6 of 12 maanden met rivaroxaban als men vergelijkt met placebo gedurende 6 of 12 maanden, en dat het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31783

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Einstein Extensie studie

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

trombosebeen (diep veneuze trombose in het been) en longembolie, veneuze tromboembolie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer
Overige ondersteuning: Bayer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anticoagulantia, longembolie, veneuze trombose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst maat met betrekking tot effectiviteit is recidief veneuze tromboembolie dwz diep veneuze trombose in het been of acute fatale of niet fatale long embolie . De analyse is gebaseerd op de tijdspanne tot de eerste symptomatische terugkerende VTE-gebeurtenis gedurende de studiebehandelingperiodes van 6 en 12 maanden

De belangrijkste uitkomst maat met betrekking to veiligheid is majeure bloeding

Secundaire uitkomstmaten

Andere uitkomsten (mbt veiligheid) zijn dood en andere vasculaire complicaties (zoals myocardinfarct, TIA, CVA)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na een episode van LE of DVT bestaat er een blijvend risico voor terugkomende thromboembolische gebeurtenissen (VTE) vooral bij patiënten met idiopathische LE of DVT of met onderliggende blijvende risicofactoren Dit risico is het meest uitgesproken in de eerste maanden na de acute VTE episode en vermindert langzaam over de jaren. Het bloedingsrisico van VKA is gewoonlijk stabiel over

jaren maar er bestaat toch een stijgende tendens gerelateerd aan comorbiditeit en leeftijd. Daarom wordt bij het besluit om VKA therapie duur te verlengen na de initiële behandelings periode van 6 tot 12 maanden het risico van ziektevoortgang of recidief afgewogen tegen het bloedingsrisico en het effect van deze therapie op het dagelijkse leven van de patiënt. Daarom ook is er een blijvende onzekerheid over de optimale duur van VKA therapie in diverse categorieën van LE en DVT patiënten. Dit wordt weerspiegeld in de huidige richtlijnen voor antithrombotische therapie, die erop wijzen dat de voordelen van geprolongeerde behandeling nog niet duidelijk opwegen tegen de mogelijke nadelen (dwz bloedingsrisico). Eerder dan om verlengde behandeling tot een bepaalde geselecteerde groep te beperken, zou het vanuit wetenschappelijk oogpunt lonend zijn om een brede groep patiënten te evalueren in wie er twijfel bestaat of de behandeling zou moeten worden verlengd en dit te evalueren in vergelijking met een placebo. Een bijkomend aspect om de behandeling met antistollingsmiddelen te verlengen zou kunnen zijn als deze therapie net zo werkzaam maar veiliger zou zijn dan de bestaande VKA (acenocoumarol of warfarin). Een nieuwe antistollings middel met een gelijk of beter doeltreffendheidsprofiel en met een lager bloedings risico zou een langere behandelingsduur makkelijker toestaan, vooral als dit gecombineerd zou worden met grotere patiënt vriendelijkheid.

Rivaroxaban is een nieuw oraal antistollingsmiddel met een goede benefit -risk ratio, waarbij geen dosis aanpassingen noch INR controles noodzakelijk zijn. Het is een directe factor Xa-inhibitor die de trombine generatie remt. In dit onderzoek zal rivaroxaban vergeleken worden met placebo. Placebo controle in de verlengde behandeling is noodzakelijk omdat er nog geen duidelijke richtlijnen zijn voor de duur van de antistolling therapie na de initiële behandeling (zie boven).

Indien het onderzoek aantoont dat deze nieuwe behandeling effectief en veilig is zou dit kunnen leiden tot een beslissing om de duur van de antistollingstherapie te verlengen met een middel dat ook voor de patiënt gemakkelijker te gebruiken is. (p11-13 protocol)

Doel van het onderzoek

We willen met deze studie aantonen dat er minder nieuwe trombotische gevallen voorkomen tijdens een bijkomende behandelingsperiode van 6 of 12 maanden met rivaroxaban als men vergelijkt met placebo gedurende 6 of 12 maanden, en dat het waarschijnlijke voordeel van een verlengd effect niet wordt tenietgedaan door een stijging van bloedingen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, event-gedreven, superioriteitsstudie voor het evalueren van effectiviteit. Patiënten met bevestigde symptomatische DVT of LE die behandeld zijn voor 6 tot 14 maanden met VKA (warfarine of acenocoumarol) buiten de 11702 studie of die

behandeld zijn voor 6 of 12 maanden met VKA of rivaroxaban binnen de 11702 studie, komen in aanmerking voor deze studie.

Daarom zijn die patiënten mogelijke kandidaten, die deelnamen aan het Einstein VTE-programma (rivaroxaban/11702) en ook de patiënten die buiten dat programma behandeld werden met warfarine of acenocoumarol gedurende 6 tot 14 maanden volgend op de initiële diagnose van LE of DVT en deze behandeling voortzetten tot het ogenblik van randomisatie. De behandelingsduur bedraagt 6 of 12 maanden en moet bepaald worden vóór randomisatie. De laatste patiënt zal men gedurende minstens 3 maanden behandelen eens men het vereiste aantal events heeft bereikt. Alle patiënten zullen een observatieperiode van 30 dagen hebben na het stopzetten van de studiebehandeling. Toewijzing van de behandeling zal centraal gebeuren door een interactief voice response-systeem en zal gestratificeerd worden door 1) het land, 2) de vorige behandeling (rivaroxaban of VKA), en 3) de bedoelde behandelingstermijn.

Alle verdachte terugkerende VTE, sterfte evenals alle episodes van bloeding en vasculaire gebeurtenissen zullen geëvalueerd worden door een centrale, blinde, onafhankelijke adjudicatiecommissie (CIAC). Adjudicatie resultaten zullen de basis zijn voor de definitieve analyse.

Een onafhankelijke commissie voor veiligheid (DSMB) zal de veiligheid van de patiënten controleren en aanbevelingen geven aan de uitvoerende commissie. De studie is event-gedreven en 30 events (dwz bevestigde symptomatische terugkerende VTE) zijn nodig voor de analyse. Het aantal patiënten dat nodig per groep om dit bereiken wordt geschat op 650.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na randomisatie zullen de patiënten die behoren tot de rivaroxabangroep éénmaal daags 20 mg rivaroxaban toegediend krijgen, terwijl de patiënten die behoren tot de placebogroep éénmaal daags een gelijkaardig placebotablet zullen toegediend krijgen

Inschatting van belasting en risico

In deze studies zijn er 2 strata afhankelijk van de behandelingsduur welke door de arts voorafgaand aan de randomisatie wordt vastgesteld.

Afhankelijk van de behandelingsduur wordt het aantal visites vastgesteld

Tijdens de voorgenomen behandelingsperiode van 6 maanden zijn 10 evaluatiebezoeken gepland: 9 van deze bezoeken moeten in het ziekenhuis gebeuren en telkens zal een bloedmonster worden afgenomen (ongeveer 5-15 ml per bloedmonster). De evaluatie op dag 8 kan telefonisch gebeuren.

Tijdens de voorgenomen behandelingsperiode van 12 maanden zijn 16 evaluatiebezoeken gepland: 15 van deze bezoeken moeten in het ziekenhuis gebeuren en telkens zal een bloedmonster worden afgenomen (ongeveer 5-15 ml per bloedmonster). De evaluatie op dag 8 kan telefonisch gebeuren.

Als tijdens de studie wordt vermoed dat de diepe veneuze trombose of longembolie opnieuw optreedt of verergert, zal een diagnostische test worden uitgevoerd (zoals compressie-echografie, longperfusiescan, spiraal CT-scan, of

venografie). Dit zijn de routine onderzoeken in deze patienten. In geval van abnormale laboratoriumwaarden of klinische verschijnselen en symptomen wordt een aangepaste controle verricht tot alles volledig genormaliseerd is.

In geval van bloeding kan ook een bloedmonster (ongeveer 10 ml) afgenomen worden .

Verder zal vooraleer de behandeling start, een bloedafname plaats vinden om de werking van nieren en lever te controleren. Een van de bloedmonsters wordt bewaard en enkel geanalyseerd als er een onverwachte complicaties optreedt of als het bloedmonster wordt opgevraagd door een gezondheidsautoriteit. Als dit het geval is, zal er informatie gegeven worden over de testen die nodig zijn en zal er opnieuw toestemming gevraagd worden voor deze bijkomende testen.

Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten ook een urinezwangerschapstest ondergaan om zwangerschap uit te sluiten.

In vergelijking met de standaard behandeling zullen er dus meer bloedafnames zijn en frequenter polikliniek bezoeken. Het risico van de frequenter bloedafnames is gering en de extra belasting van het frequentere polibezzoek gerechtvaardigd in het kader van het onderzoek

Contactpersonen

Publiek

Bayer

-

51368 Leverkusen
Duitsland

Wetenschappelijk

Bayer

-

51368 Leverkusen
Duitsland

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)

Patiënten met bevestigde symptomatische LE of DVT die gedurende 6 tot 12 maanden werden behandeld met VKA (warfarine of acenocoumarol) buiten de Einstein VTE studie of die voor 6 of 12 maanden werden behandeld met VKA of rivaroxaban in de 11702 studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Wettelijke beperkingen voor een te jonge leeftijd (landspecifiek)
2. Een andere indicatie voor VKA dan DVT en/of LE
3. Patiënten die hun bloedverdunnende behandeling voor hun LE- of DVT-index moeten voortzetten
4. Significante leverziekte (bv. acute hepatitis, chronische actieve hepatitis, cirrose) of ALAT > 3 x ULN
5. Creatinineklaring < 30 ml/min
6. Bacteriële endocarditis
7. Actieve bloeding of hoog risico op bloeding
8. Systolische bloeddruk >180 mmHg of diastolische bloeddruk >110 mmHg
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte contraceptieve maatregelen nemen, zwangerschap of borstvoeding
10. Deelname aan een andere farmacotherapeutische studie dan het Einstein VTE-programma (rivaroxaban/11702) tijdens de afgelopen 30 dagen
11. Levensverwachting <3 maanden
12. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (bv. HIV-proteaseremmers, systemisch toegediende ketoconazole) of sterke CYP3A4 inducers zoals rifampicine

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	30-01-2007
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	placebo
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet aanwezig
Generieke naam:	rivaroxaban

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-10-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2006-004494-96-NL
CCMO	NL15701.018.06