

Orale directe factor Xa inhibitor rivaroxaban bij patiënten met acute symptomatische diep veneuze trombose of longembolie. (IMP rivaroxaban (BAY 59-7939) studie nummer 11702)

Gepubliceerd: 02-01-2007 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Evalueren of rivaroxaban ten minste zo effectief is als de standaard behandeling (enoxaparine/VKA) ter voorkoming van recidief acute VTE a.bij de behandeling van patiënten met acute symptomatische diep veneuze trombose in het been (zonder acute long...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33723

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Einstein VTE

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

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

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 effectiviteitsparameter 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 3, 6, en 12 maanden.

De belangrijkste veiligheids parameter is klinische relevante bloeding dwz de combinatie van majeure en klinisch relevante niet majeure bloedingen.

Secundaire uitkomstmaten

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

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute diep veneuze trombose in het been en longembolie (samen ook genoemd veneuze tromboembolie (VTE)) worden meestal gedurende ongeveer een week behandeld met heparine-injecties, waarna de behandeling wordt voortgezet met vitamine K-antagonisten alleen. De meest gebruikte heparine is enoxaparine, dat tweemaal daags wordt toegediend door een inspuiting onder de huid. Voorbeelden

van vitamine K-antagonisten zijn warfarine en acenocoumarol. De tabletten zijn pas na enkele dagen werkzaam en worden daarom al gestart tijdens de behandeling met heparine. De VKA-tabletten worden ongeveer tot 3, 6 of 12 maanden gecontinueerd. Gedurende de behandeling wordt in het begin om de twee dagen en nadien ongeveer eenmaal per maand bloed afgenomen om na te gaan of de VKA werkzaam zijn dit wordt gemeten door de INR (een antistollingstest). Afhankelijk van de test resultaten wordt de VKA dosering aangepast zodat de INR tussen de 2.0. en 3.0 blijft.

Behandeling met VKA heeft nadelige aspecten waaronder een relatief lange tijd vooraleer de werkzaamheid intreedt een smalle therapeutische breedte noodzaak voor deze frequente INR controle en dosis aanpassingen tengevolge van interacties met voeding en andere medicatie.

Een nieuw oraal antistollingsmiddel met een goede benefit -risk ratio, waarbij geen dosis aanpassingen noch INR controles noodzakelijk zijn en waarbij een snelle werking intreedt zou een belangrijke verbetering kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met VTE. Rivaroxaban is een nieuwe direct oraal antistollings medicijn. Het is een directe factor Xa-inhibitor die de trombine generatie remt.

In dit onderzoek zal rivaroxaban vergeleken worden met de standaard behandeling in een grote groep patiënten met VTE (acute long embolie en/of een trombose been). Indien het onderzoek aantoont dat deze nieuwe behandeling net zo effectief en veilig is als de standaard behandeling, zou dit nieuwe middel voor het gemak van VTE patiënten een vooruitgang betekenen

Doel van het onderzoek

Evalueren of rivaroxaban ten minste zo effectief is als de standaard behandeling (enoxaparine/VKA) ter voorkoming van recidief acute VTE a.bij de behandeling van patiënten met acute symptotische diep veneuze trombose in het been (zonder acute long embolie) (Einstein-DVT) of b. bij de behandeling van patiënten met acute symptotische long embolie die wel of niet ook diep veneuze trombose in het been hebben (Einstein-LE) .

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, open-label, assessor-blind, event-gedreven, non-inferiority programma om de doeltreffendheid van rivaroxaban te evalueren, met een studiebehandelingsperiode van 3, 6, of 12 maanden. Het protocol bestaat uit twee onafhankelijke evaluaties: 1) (Einstein-DVT) bij patiënten met bevestigde acute symptotische diep veneuze trombose van het been (DVT) zonder symptotische longembolie (LE); 2) (Einstein-LE) bij patiënten met bevestigde acute symptotische LE met of zonder symptotische DVT .

De Einstein-DVT- en Einstein-LE-evaluaties worden in een enkelvoudig protocol geïntegreerd aangezien de patiëntengroepen volledig complementair zijn en in dezelfde centra gerecruteerd worden. Bovendien zijn alle essentiële

ontwerpkarakteristieken van beide evaluaties identiek, inclusief verdere geschiktheidscriteria, de experimentele en vergelijkende behandeling, de uitkomstmaat definities en assessments. Tevens worden beide studies gecontroleerd en bestuurd door dezelfde studietoelichtingen en is er een van tevoren gespecificeerde meta-analyse gepland.

Behandeling vóór randomisatie is toegelaten tot een maximum van 48 uur.

Bovendien is een enkelvoudige dosis VKA toegelaten vóór randomisatie.

Toewijzing tot behandeling zal centraal gebeuren door een interactief voice response-systeem voor Einstein-DVT en Einstein-LE afzonderlijk en zal gestratificeerd worden voor 1) het land en 2) de bedoelde behandelingsduur.

De beslissing om gedurende 3, 6 of 12 maanden te behandelen zal gebaseerd zijn op het risicoprofiel van de patiënten en op lokale voorkeuren en deze beslissing zal door de onderzoeker op het ogenblik van randomisatie genomen worden.

Alle patiënten zullen een observatieperiode van 30 dagen hebben na het stoppen van de behandeling.

In Einstein-LE zal men een fase voor dosisbevestiging implementeren. Voor deze fase van dosisbevestiging zullen de 400 initiële patiënten na 3 weken een controle beeldvorming van de longen ondergaan (d.w.z., spiraal CT scan (sCT) of eventueel perfusie longscan (PLS)). Daarna zal men een analyse uitvoeren om de dosis te bevestigen die gebaseerd is op het geheel van asymptomatische achteruitgang van PLS of sCT en een recidief VTE na 3 weken.

Alle recidief VTE, sterfte, evenals alle episodes van bloeding en vasculaire gebeurtenissen zullen geëvalueerd worden door een centrale, geblindeerde, onafhankelijke adjudicatie commissie (CIAC). Adjudicatie resultaten zullen de basis zijn voor de analyse. Een onafhankelijke commissie voor veiligheid (DSMB) zal de veiligheid van de patiënten controleren en aanbevelingen geven aan de uitvoerende commissie. Een afzonderlijke onafhankelijke commissie voor dosisbevestiging zal de analyse voor dosisbevestiging uitvoeren in Einstein-LE en aanbevelingen geven aan de uitvoerende commissie. De studie is event-gedreven en 88 events (dwz bevestigde symptomatische terugkerende VTE) zijn nodig voor de analyse in Einstein DVT en Einstein PE. Het aantal patiënten dat nodig is per evaluatie om dit bereiken wordt geschat op 2900 (dwz 1450 per behandelingsgroep), dwz 2900 patiënten met DVT en 2900 patiënten met LE (+nog 400 additionele patiënten met LE voor de dosis bevestiging) , dus 6200 patiënten in totaal.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nieuw medicijn: rivaroxaban 15mg tweemaal daags 1 tablet gedurende 3 weken, gevolgd door rivaroxaban 20mg eenmaal daags voor 3, 6 of 12 maanden. Vergelijkende groep standaard behandeling: enoxaparine subcutaan (1mg/kg) tweemaal daags subcutaan toegediend (injectie) gedurende minimaal 5 dagen + vitamine K-antagonist (acenocoumarol) welke gedurende de rest van de voorgenomen behandelingsperiode (3, 6 of 12 maanden) wordt gecontinueerd. Enoxaparine zal voortgezet worden tot de vitamine K-antagonist in een stabiele en therapeutische INR resulteert, dwz INR tussen 2 en 3. Daarna zal de INR minimaal eenmaal per maand gecontroleerd worden en zal de dosering van acenocoumarol aangepast

worden op basis van de resultaten van de INR.

Inschatting van belasting en risico

Acute diep veneuze trombose in het been en of longembolie zijn acute ernstige aandoeningen die een onmiddellijke behandeling vereisen en waarvoor een patient ook regelmatig door de arts ter controle dient gezien te worden. De behandelingsduur is 3, 6 tot 12 maanden en is afhankelijk van het onderliggend risico. Bij verdenking op een recidief wordt aanvullende diagnostiek gedaan zoals bvb een echografie bij trombose been of spiraal CTscan (sCT) bij verdenking longembolie. Bij de standaardbehandeling dient een patient zeer regelmatig de trombose dienst te bezoeken ivm de INR controle.

In deze studie zijn er 3 strata die afhankelijk zijn van de behandelingsduur welke door de arts voorafgaand aan randomisatie wordt vastgesteld.

Afhankelijk van de behandelingsduur wordt het aantal visites vastgesteld.

Tijdens de voorgenomen behandelingsperiode van 3-maanden zijn 7 evaluatiebezoeken gepland: 6 van deze bezoeken moeten in het ziekenhuis gebeuren en telkens zal een bloedmonster worden afgenomen (ongeveer 10-20ml per bloedmonster). De evaluatie op dag 8 kan telefonisch gebeuren. 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 10-20ml 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 10-20ml per bloedmonster). De evaluatie op dag 8 kan telefonisch gebeuren. Indien tijdens de studie wordt vermoed dat de diep veneuze trombose of longembolie opnieuw optreedt of verergert, zal een diagnostische test plaatsvinden (zoals compressie-echografie, longperfusiescan, spiraal CT-scan, of venografie) dit is routine in deze patienten. Er wordt dan ook een bijkomend bloedmonster afgenomen (ongeveer 10 ml). In geval van abnormale laboratoriumwaarden of klinische verschijnselen en symptomen wordt een aangepaste grondige controle verricht tot alles volledig genormaliseerd is. Ingeval van een bloeding kan ook nog een bloedmonster (ongeveer 10 ml) afgenomen worden. Vooraleer de behandeling start, zal een bloedafname plaats vinden om de werking van nieren en lever en antistollingsparameters te controleren. Een van de bloedmonsters wordt bewaard en enkel geanalyseerd ingeval er onverwachte complicaties ontstaan of indien het bloedmonster wordt opgevraagd door een gezondheidsautoriteit. In dat geval zal aan de patient informatie gegeven worden over de testen die nodig zijn en zal opnieuw toestemming gevraagd worden.

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 iets meer bloedafnames zijn en iets frequenter polikliniek bezoeken waarbij ook extra vragenlijsten dienen ingevuld te worden. Het risico van de frequenter

bloedafnames is gering en de extra belasting van het iets frequentere polibezzoek en de vragenlijst is niet overmatig en gerechtvaardigd in het kader van het onderzoek.

In de eerste 400 patiënten met longembolie die wereldwijd in de studie worden ingesloten zal gevraagd worden om zich op dag 21 terug te melden in het ziekenhuis voor een herhaling van de imaging test van de longen (dwz de sCT of eventueel een long perfusie scan). Dit onderzoek valt buiten de routine en betekent een extra stralingsbelasting voor de patient. Het aantal patienten dat hieraan wordt blootgesteld zal per centrum minimaal zijn. Dit onderzoek is van belang om te confirmeren dat rivaroxaban ook in patienten met acute symptomatische longembolie effectief is. Indien de resultaten van deze dosis confirmatie fase niet positief zijn zal de randomisatie van patienten met longembolie worden stopgezet. De stralingsbelasting van een spiraal CT of perfusiescan is verantwoord 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)

a. acute symptomatische diep veneuze trombose in het been (zonder symptomatische long embolie)

b. acute symptomatische long embolie met of zonder diep veneuze trombose in het been

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Wettelijke beperkingen voor een te jonge leeftijd (landspecifiek)
2. Trombectomie, insertie van een filter, of gebruik van een fibrinolytisch middel om de huidige episode van DVT en/of LE te behandelen
3. Andere indicatie voor VKA dan DVT en/of LE
4. Meer dan 48 uur vóór de randomisatie behandeling met therapeutische doseringen van een bloedverdunnende behandeling of meer dan een enkelvoudige dosis VKA voorafgaand aan de randomisatie
5. Deelname aan een andere farmacotherapeutische studie binnen 30 dagen
6. Creatinineklaring < 30 ml/min
7. Significante leverziekte (bv. acute hepatitis, chronische actieve hepatitis, cirrose) of ALAT $> 3 \times$ ULN
8. Bacteriële endocarditis
9. Levensverwachting < 3 maanden
10. Actieve bloeding of hoog risico op bloeding waardoor een contra-indicatie bestaat voor behandeling met enoxaparin of VKA
11. Systolische bloeddruk > 180 mmHg of diastolische bloeddruk > 110 mmHg
12. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte contraceptieve maatregelen nemen, zwangerschap of borstvoeding
13. Een andere contra-indicatie, opgenoemd in de lokale bijsluiter van enoxaparine, warfarine, of acenocoumarol
14. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. HIV-proteaseremmers, systemisch ketoconazol) of sterke CYP 3A4 inducers zoals rifampicine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	30-01-2007
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Clexane
Generieke naam:	enoxaparine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet aanwezig
Generieke naam:	rivaroxaban
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sintrommitis
Generieke naam:	acenocoumarol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2007
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:	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
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2011
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	EUCTR2006-004495-13-NL
CCMO	NL15667.018.06