

Een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, multicenter, door voorvallen gestuurde, niet-inferioriteitsstudie met parallelle groepen ter vergelijking van de werkzaamheid en de veiligheid van oraal rivaroxaban (BAY 59-7939) dat eenmaal per dag wordt gegeven met de aangepaste orale dosis van warfarine ter preventie van een beroerte en een systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel bij proefpersonen met niet-valvulaire atriumfibrillatie

Gepubliceerd: 09-01-2007 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

De primaire doelstelling van deze studie bestaat uit het aantonen dat de werkzaamheid van rivaroxaban, een directe FXa-remmer, niet-inferieur is ten opzichte van die van dosis-aangepast warfarine bij het voorkomen van trombo-embolische voorvallen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35625

Bron

Verkorte titel

ROCKET-AF

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

boezemfibrilleren, complicaties agv verstoorde bloedstolling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Johnson & Johnson

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beroerte, Boezemfibrilleren, Preventie, Rivaroxaban

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De uitkomst voor de primaire werkzaamheid bestaat uit de samenstelling van beroerte en systemische embolie niet-CZS.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten voor de werkzaamheid bestaan uit de samenstelling van beroerte, systemische embolie niet-CZS en vasculair overlijden evenals de samenstelling van beroerte, systemische embolie niet-CZS, myocardinfarct en vasculair overlijden.

Andere secundaire eindpunten voor werkzaamheid bestaan uit: de afzonderlijke componenten van de samengestelde primaire en de belangrijke secundaire eindpunten voor de werkzaamheid, waarbij beroerte buiten beschouwing wordt

gelaten, en mortaliteit door alle oorzaken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Titel onderzoek:

Een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, multicenter, door voorvallen gestuurde, niet-inferioriteitsstudie met parallelle groepen ter vergelijking van de werkzaamheid en de veiligheid van oraal rivaroxaban (BAY 59-7939) dat eenmaal per dag wordt gegeven met de aangepaste orale dosis van warfarine ter preventie van een beroerte en een systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel bij proefpersonen met niet-valvulaire atriumfibrillatie

Achtergrond van het onderzoek:

Rivaroxaban is een krachtige en uitermate selectieve orale directe factor Xa (FXa) remmer. De activering van factor X tot FXa speelt een cruciale rol bij het bloedstollingsproces. Daarom dient de selectieve remming ervan door rivaroxaban het genereren van trombine af te remmen, wat kan leiden tot een beter werkzaamheids- en veiligheidsprofiel dan die van verkrijgbare anticoagulantia.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie bestaat uit het aantonen dat de werkzaamheid van rivaroxaban, een directe FXa-remmer, niet-inferieur is ten opzichte van die van dosis-aangepast warfarine bij het voorkomen van trombo-embolische voorvallen bij proefpersonen met niet-valvulaire atriumfibrillatie, zoals gemeten door het samen voorkomen van beroerte en systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel (niet-CZS).

Hypothese: Rivaroxaban is niet-inferieur ten opzichte van warfarine bij het voorkomen van het samengestelde eindpunt van beroerte en niet-CZS systemische embolie, bij proefpersonen met niet-valvulaire atriumfibrillatie.

De belangrijkste veiligheidsdoelstelling van deze studie bestaat uit het aantonen dat rivaroxaban superieur is ten opzichte van een aangepaste dosis van warfarine, zoals beoordeeld door de samenstelling van ernstige en niet ernstige klinisch relevante bloedingen.

De belangrijkste secundaire werkzaamheidsdoelstellingen bestaan uit het vergelijken van de effecten van rivaroxaban met die van warfarine met betrekking tot de samenstelling van beroerte, systemische embolie niet-CZS en vasculair overlijden, en van de samenstelling van beroerte, systemische embolie niet-CZS, myocardinfarct en vasculair overlijden.

Andere secundaire werkzaamheidsdoelstellingen bestaan uit het vergelijken van

de effecten van rivaroxaban met die van warfarine met betrekking tot de afzonderlijke componenten van de samengestelde primaire en belangrijkste secundaire eindpunten, waarbij beroerte buiten beschouwing wordt gelaten (score op de gemodificeerde Rankin-schaal van 3 tot en met 5), en mortaliteit door alle oorzaken.

Andere veiligheidsdoelstellingen bestaan uit het vergelijken van rivaroxaban met warfarine met betrekking tot de afzonderlijke categorieën voor bloedingen, ongewenste voorvallen en klinische laboratoriumevaluaties (waaronder leverfunctietests [LFT*s]).

Exploratieve doelstellingen bestaan uit de evaluaties met betrekking tot farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), farmacogenomica, risicomarker/proteomica, tevredenheid over de behandeling en gebruikmaking van hulpmiddelen in de gezondheidszorg (HCRU - *health care resource utilization*

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, actief gecontroleerde, multicenter, door voorvallen gestuurde studie met parallelle groepen ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban met die van warfarine ter preventie van beroerte en systemische embolie niet-CZS bij proefpersonen met niet-valvulaire atriumfibrillatie. Een onafhankelijke geblindeerde Clinical Endpoint Committee (CEC - commissie voor klinisch eindpunt) zal de definities van het protocol toepassen en de volgende eindpunten beoordelen en classificeren: beroerte, systemische embolie niet-CZS, overlijden, myocardiinfarct, intermitterende ischemische aanval (TIA - *transient ischemic attack*), ernstige bloeding en niet ernstige klinisch relevante bloeding.

De studie wordt onderverdeeld in een screeningperiode, een dubbelblinde behandelingsperiode die wordt afgerond met een beëindigingsbezoek en een andere geschikte therapie. Op het einde van de observatieperiode na de behandeling vindt een opvolgingsbezoek plaats. De duur van de behandelingsperiode voor een bepaalde proefpersoon is afhankelijk van de tijdsspanne die vereist is om 405 beoordeelde voorvallen voor het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in de per-protocol populatie te registreren, d.w.z. beroerte, systemische embolie niet-CZS. Als gevolg daarvan zal de duur van behandeling met het studiegeneesmiddel van proefpersoon tot proefpersoon variëren, afhankelijk van het tijdstip waarop de proefpersoon in de studie werd opgenomen. Men verwacht dat de studie maximaal 32 maanden zal duren, maar mogelijk loopt die tot maximaal 4 jaar op, afhankelijk van de snelheid waaraan proefpersonen in de studie worden opgenomen en de percentages van eindpuntvoorvallen. Men verwacht dat ongeveer 14.000 proefpersonen in deze studie worden opgenomen. De steekproefgrootte kan, indien nodig, echter oplopen tot maximaal 16.000 proefpersonen.

Proefpersonen met niet-valvulaire atriumfibrillatie die het risico lopen op een beroerte of systemische embolie niet-CZS zullen met behulp van een interactief spraakresponssysteem (IVRS - *Interactive Voice Response System*) in de studie worden gerandomiseerd. Proefpersonen die in aanmerking komen, zijn deze met een

vroegere beroerte, TIA of systemische embolie niet-CZS of diegenen die 2 of meer van de volgende risicofactoren hebben: ≥ 75 jaar, hypertensie, hartfalen en/of ejectiefractie van het linkerventrikel $\leq 35\%$ of diabetes mellitus. Zodra men aan alle inclusiecriteria, maar aan geen enkele exclusiecriteria voldoet, krijgen de proefpersonen op willekeurige wijze 1 van 2 behandelingsgroepen toegewezen: rivaroxaban of warfarine. Die proefpersonen die rivaroxaban toegewezen krijgen, krijgen eenmaal per dag 20 mg rivaroxaban oraal plus eenmaal per dag warfarineplacebo oraal tot een beoogde nep *International Normalized Ratio* (INR) van 2,5 (in een bereik van 2,0 tot en met 3,0) wordt bereikt. Bij proefpersonen die bij de screening een matige nierinsufficiëntie hebben (gedefinieerd als een berekende creatinineklaring [CLCR] van 30 tot en met 49 ml/min.), wordt de dosis van rivaroxaban aangepast tot eenmaal per dag 15 mg oraal. Die proefpersonen die warfarine toegewezen krijgen, krijgen eenmaal per dag warfarine oraal die getitreerd wordt tot een beoogde INR van 2,5 (in een bereik van 2,0 tot en met 3,0) plus eenmaal per dag rivaroxabanplacebo oraal. Nep INR*s worden gegenereerd volgens een algoritme dat de verdeling van INR-waarden weergeeft van een populatie met proefpersonen die met warfarine worden behandeld die lijkt op de studiepopulatie en die regelmatig in het IVRS wordt aangepast op basis van de verdeling van INR-waarden van studieproefpersonen die de behandeling met warfarine toegewezen hebben gekregen. De nep INR*s worden gebaseerd op effectieve gegevens van proefpersonen waarbij rekening wordt gehouden met vorige warfarinedoses, leeftijd en geslacht.

Om de blinding te handhaven, wordt de dosis van warfarine en de overeenstemmende placebo waarvan de dosis aangepast is op basis van respectievelijk de effectieve en de nep INR-resultaten. Hiervoor krijgen de studiecentra een specifiek ontworpen *point-of-care* INR-hulpmiddel dat een codenummer toont in plaats van de effectieve INR-waarde. Dit codenummer wordt samen met het identificatienummer van de proefpersoon voor de studie in het IVRS ingegeven. Het IVRS decodeert het INR-codenummer en genereert dan een gestandaardiseerd rapport met de effectieve INR-waarde als de proefpersoon warfarine toegewezen kreeg of een nepwaarde als de proefpersoon rivaroxaban toegewezen kreeg. De onderzoeker moet de door het IVRS gegeven INR gebruiken om de dosis van warfarine/warfarineplacebo aan te passen voor alle proefpersonen vanaf het tijdstip van de randomisatie tot de overschakeling van het studiegeneesmiddel op een open-label VKA of een andere geschikte therapie. Tijdens de behandeling met het studiegeneesmiddel mogen er geen niet-geblindeerde INR-metingen worden uitgevoerd, tenzij bij medische noodsituaties. Het is met name belangrijk om eventuele niet-geblindeerde INR-waarden aan zo weinig mogelijk personeelsleden binnen het centrum mee te delen. Bovendien is het belangrijk dat het overhandigde *point-of-care* hulpmiddel altijd wordt gebruikt om de INR te meten zodat de dosering van warfarine consequent is. Verder wordt tijdens de studie aanbevolen om de INR (met behulp van het overhandigde *point-of-care* hulpmiddel) te controleren als het klinisch aangewezen is, maar ten minste om de 4 weken.

De screeningperiode start maximum 30 dagen voordat de proefpersoon in de studie wordt gerandomiseerd. Tijdens het screeningbezoek geeft het studiepersoneel

uitleg over de aard van de studie en krijgt die de geïnformeerde toestemming van de proefpersoon voordat er procedures met betrekking tot de studie starten. Alle ongewenste voorvallen die na ondertekening van de geïnformeerde toestemming optreden, worden genoteerd. Zodra besloten wordt dat een proefpersoon in aanmerking komt voor de studie, wordt de proefpersoon verteld om zijn/haar VKA (indien van toepassing) stop te zetten; in dit geval moeten in de instelling van de behandeling dagelijks niet-geblindeerde INR*s worden uitgevoerd (d.w.z. zonder gebruik te maken van het *point-of-care* hulpmiddel) en moet de randomisatie van de proefpersoon plaatsvinden binnen 36 uur nadat de INR onder 3.0 is gedaald. Zodra bevestigd is dat de proefpersoon in aanmerking komt voor de studie, wordt de proefpersoon gerandomiseerd (dag 1) en wordt het studiegeneesmiddel overhandigd. De eerste dosis van het studiegeneesmiddel wordt die avond met voedsel ingenomen. Op de dag van randomisatie (bij voorkeur op dag 1, maar gelijk welk moment na het verkrijgen van de geïnformeerde toestemming is aanvaardbaar) wordt er een bloedstaal afgenomen bij proefpersonen die instemmen met het optionele farmacogenomische deel van de studie.

Tijdens de hele duur van de dubbelblinde behandelingsperiode komen de proefpersonen terug voor bezoeken in week 1, 2, 4 en daarna om de 4 weken. Na week 1 zijn alle bezoeken tijdens het eerste jaar volledige bezoeken. De bezoeken van de dubbelblinde behandeling die na 1 jaar plaatsvinden, gebeuren om de 4 weken en - volgens het bezoekschema dat in het tijdstip- en procedureschema wordt vermeld - vindt er ofwel een kort bezoek of een volledig bezoek plaats. Jaarlijks en tijdens screening worden een elektrocardiogram (ecg) met 12 geleiders en klinische laboratoriumtests uitgevoerd. De frequentie en het tijdstip van PK, PD, werkzaamheids-, veiligheids- of andere metingen worden in de tijdstip- en procedureschema*s vermeld. Alle gerandomiseerde proefpersonen worden opgevolgd tot de studie wordt afgerond (tot 405 beoordeelde eindpuntvoorvallen zijn bereikt, gevolgd door de activiteiten ter afronding van de studie), zelfs als zij geen studiegeneesmiddel hebben ingenomen of het de inname van het studiegeneesmiddel vroegtijdig hebben stopgezet. Men zal zijn uiterste best doen om contact op te nemen met proefpersonen die men niet heeft kunnen opvolgen en om informatie te verzamelen wanneer de voorvallen van het eindpunt voor de werkzaamheid zijn opgetreden en de reden voor de stopzetting. Wanneer het vooraf gespecificeerde aantal beoordeelde voorvallen van het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in de per-protocol populatie is bereikt, worden de centra door de sponsor verteld om voor alle proefpersonen die nog steeds de geblindeerde studiemedicatie krijgen een beëindigingsbezoek van de studie te plannen. Dit bezoek moet zo snel mogelijk plaatsvinden, maar uiterlijk 30 dagen nadat het centrum ervan op de hoogte werd gebracht. Tijdens het beëindigingsbezoek van de studie worden de proefpersonen van het geblindeerde studiegeneesmiddel overgeschakeld op een open-label VKA of een andere geschikte therapie en tijdens de observatieperiode na de behandeling opgevolgd. De observatieperiode na de behandeling eindigt met een opvolgingsbezoek dat ongeveer 30 dagen (+/- 5 dagen) na het beëindigingsbezoek van de studie plaatsvindt. Uiterlijk 30 dagen nadat het centrum op de hoogte werd gebracht, wordt met de proefpersonen die eerder het

studiegeneesmiddel vroegtijdig hebben stopgezet, contact opgenomen voor een eindbeoordeling van de voorvallen van het eindpunt voor de werkzaamheid. Er wordt een Executive Committee (EC - uitvoerende commissie) samengesteld die de algemene verantwoordelijkheid draagt voor de uitvoering en de rapportage van de studie. Voor deze studie wordt een onafhankelijke Data Monitoring Committee (MDC - commissie voor de controle van de gegevens) aangesteld. Deze commissie controleert de voortgang van de studie en zorgt ervoor dat de veiligheid van de proefpersonen niet in het gedrang komt. Alle aanbevelingen van de DMC worden aan de EC doorgegeven. Een onafhankelijke geblindeerde Clinical Endpoint Committee (CEC - commissie voor klinisch eindpunt) zal de definities van het protocol toepassen en de volgende eindpunten beoordelen en classificeren: beroerte, systemische embolie niet-CZS, overlijden, myocardiinfarct, TIA, ernstige bloeding en niet ernstige klinisch relevante bloeding. Beoordeelde resultaten zullen voor de eindanalyses worden gebruikt. Een tussentijdse beoordeling van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens vindt plaats wanneer 50% van de voorvallen van de primaire werkzaamheid zijn opgetreden, zoals gemeld door de onderzoekers, om de mogelijkheid voor een vroegtijdige stopzetting omwille van de futiliteit te beoordelen. Alle beschikbare gegevens zullen voor de tussentijdse analyse worden gebruikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen op willekeurige wijze 1 van 2 behandelingsgroepen toegewezen: rivaroxaban of warfarine. Proefpersonen die rivaroxaban toegewezen krijgen, krijgen eenmaal per dag 20 mg rivaroxaban oraal plus eenmaal per dag warfarineplacebo oraal tot een beoogde nep INR van 2,5 (in een bereik van 2,0 tot en met 3,0) wordt bereikt. Bij proefpersonen die bij de screening een matige nierinsufficiëntie hebben (gedefinieerd als een berekende CLCR van 30 tot en met 49 ml/min.), wordt de dosis van rivaroxaban aangepast tot eenmaal per dag 15 mg oraal. Die proefpersonen die warfarine toegewezen krijgen, krijgen eenmaal per dag warfarine oraal die getitreerd wordt tot een beoogde INR van 2,5 (in een bereik van 2,0 tot en met 3,0) plus eenmaal per dag rivaroxabanplacebo oraal.

Inschatting van belasting en risico

FARMACOKINETISCHE/FARMACODYNAMISCHE EVALUATIES:

Bij alle proefpersonen wordt bloed afgenomen voor PD evaluaties. De PD metingen omvatten protrombinetijd (PT), FXa activiteit en door protrombinase geïnduceerde stollingstijd (PiCT). In bepaalde centra worden er PK en PD monsters afgenomen. Deze gegevens zullen samen worden gebruikt om de blootstelling aan het geneesmiddel en de relatie blootstelling/reactie te beschrijven. Het is nog niet bekend welke centra daarvoor benaderd zullen worden.

VEILIGHEIDSEVALUATIES:

Het belangrijkste eindpunt voor de veiligheid bestaat uit de samenstelling van ernstige en niet ernstige klinisch relevante bloedingen. Bovendien wordt de veiligheid beoordeeld aan de hand van de evaluatie van ongewenste voorvallen,

waaronder bloedingen, klinische laboratoriumtests (waaronder LFT*s), ecg*s, vitale functies en lichamelijke onderzoeken.

GEZONDHEIDSECONOMISCHE EVALUATIES:

De volgende HCRU*s zullen worden beoordeeld: ziekenhuisopnames (totaal aantal dagen van het verblijf, dagen op de afdeling intensieve zorgen/hartbewaking), bezoeken aan de dienst spoedgevallen, niet-geplande ambulante raadplegingen bij een arts of bezoeken met betrekking tot een bloeding, chirurgische ingrepen, andere specifieke (wel of niet ambulante) procedures en toestand van de verzorging na de beroerte.

Antistollingsbehandelingsschaal (ACTS - *Anti-Clot Treatment Scale*): Bij een subgroep van de populatie in de Verenigde Staten (n=500), Duitsland (n=300) en Nederland (n=300) wordt de tevredenheid van de proefpersoon over de behandeling gemeten aan de hand van de ACTS. Binnen deze subgroep wordt de ACTS-vragenlijst kruisgevalideerd ten opzichte van een algemene vragenlijst over de tevredenheid van de behandeling (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* [TSQM] versie II).

RISICOMARKERS/PROTEOMICA:

In bepaalde, nog aan te duiden centra worden bij een subgroep van 5.000 proefpersonen 2 bloedmonsters afgenomen om risicomarkers (bv. D-dimeer) en proteomica te beoordelen.

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)

Volwassen patiënten met een vroegere beroerte, TIA of systemische embolie niet-CZS of diegenen die 2 of meer van de volgende risicofactoren hebben: ≥ 75 jaar, hypertensie, hartfalen en/of ejectiefractie van het linkerventrikel $< 35\%$ of diabetes mellitus.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met hartaandoeningen, een verhoogd risico op bloedingen en andere condities of medicijngebruik die in combinatie met de studiemedicatie een gevaar kunnen opleveren voor het welzijn van de patient

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 27-02-2007
Aantal proefpersonen: 300
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: In NL niet geregistreerd voor deze indicatie
Generieke naam: warfarine
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet geregistreerd voor deze indicatie
Generieke naam: rivaroxaban

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-04-2007
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2007
Soort: Amendement

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2007
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2006-004595-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00403767
CCMO	NL15793.094.06