

Een gerandomiseerd, dubbelblind, door voorvallen gedreven, multicentrisch onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van oraal toegediend rivaroxaban met placebo met het oog op de verlaging van het risico op overlijden, myocardinfarct of beroerte bij patiënten met chronisch hartfalen en ernstig coronarialijden na een ziekenhuisopname voor exacerbatie van hartfalen

Gepubliceerd: 13-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstelling is aan te tonen dat rivaroxaban superieur is aan placebo bij patiënten met chronisch HF en ernstig CL, die de standaardbehandeling krijgen, om het risico op het voorkomen van ACM, MI of beroerte te beperken na een recente...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44917

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COMMANDER

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Coronairlijden, Hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen NV/SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbelblind onderzoek, hartfalen, placebo gecontroleerd, rivaroxaban

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit is een onderzoek naar klinische afloop. De primaire werkzaamheid wordt bepaald op de groep ACM, MI, en beroerte.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidscriteria zijn:

- Samengevoegde gevolgen van CV mortaliteit en ziekenhuisheropname voor verergering van HF
- CV mortaliteit
- Ziekenhuisheropname voor verergering van HF
- Ziekenhuisheropname voor CV voorvallen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen (HF) is een protrombotische aandoening en trombose kan in verband gebracht worden met een toegenomen morbiditeit en mortaliteit. Voor de laatste 15 tot 20 jaar heeft het onderzoek zich meer geconcentreerd op de hypercoagulatieve toestand die optreedt bij patiënten met HF. Er is in klinisch onderzoek waargenomen dat patiënten met HF hogere concentraties van procoagulantia in de circulatie hebben. Bovendien is uit autopsie-onderzoek van patiënten met HF die plots overleden waren tijdens een klinisch onderzoek gebleken dat er een hoog percentage was van myocardinfarct (MI) of acute coronaire voorvallen. Onderzoeken en richtlijnen hebben gemeld dat de prognose na een indexziekenhuisopname voor HF slecht is met 50% heropname na 6 maanden en 25% tot 35% mortaliteit na 12 maanden.

Hoewel de resultaten van eerdere onderzoeken met warfarine hebben aangetoond dat anticoagulatie gepaard gaat met een lager percentage van ernstige klinische voorvallen bij patiënten met HF, waren de resultaten van deze onderzoeken niet overtuigend. In een recent onderzoek met rivaroxaban in fase 3 bij acuut coronair syndroom (ACS) bleek rivaroxaban de incidentie van het primaire eindpunt te verminderen (cardiovasculair [CV] overlijden, MI, of beroerte) bij een subset van patiënten met een voorgeschiedenis van HF (zie Tabel 1 van het protocol). Dit ondersteunt de hypothese dat rivaroxaban kan helpen bij de verlaging van het aantal trombotische voorvallen die kunnen leiden tot overlijden, MI of beroerte bij patiënten met HF. Een grootschalig prospectief opgezet onderzoek met een nieuw anticoagulans is dan ook gerechtvaardigd om een adequaat antwoord te geven op de vraag of rivaroxaban het risico op overlijden, MI en beroerte kan verminderen bij patiënten met chronisch HF en ernstig coronariairlijden (CL), na een ziekenhuisopname voor exacerbatie van hun HF. Dit onderzoek is opgezet als een kernonderzoek in fase 3, met adequaat onderscheidingsvermogen om te bepalen of het gebruik van de factor Xa-remmer rivaroxaban als aanvulling op standaard HF therapie het risico kan verlagen op ernstige klinische gevolgen (dit is: mortaliteit door alle oorzaken [ACM] MI, en beroerte) bij patiënten met chronisch HF en ernstig CL. De toevoeging van een andere therapeutische aanpak om het risico te verlagen op morbiditeit en mortaliteit bij chronische HF patiënten zou een aanzienlijke onvoldane medische behoefte vervullen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is aan te tonen dat rivaroxaban superieur is aan placebo bij patiënten met chronisch HF en ernstig CL, die de standaardbehandeling krijgen, om het risico op het voorvallen van ACM, MI of beroerte te beperken na een recente ziekenhuisopname voor exacerbatie van HF.

De hoofddoelstellingen zijn de vergelijking van rivaroxaban met placebo als aanvulling op standaardbehandeling bij patiënten met chronisch HF en ernstig CL na een recente ziekenhuisopname voor exacerbatie van HF in het verlagen van het

risico van de volgende gevolgen:

- Samengevoegde gevolgen van CV mortaliteit en ziekenhuisheropname voor verergering van HF
- CV mortaliteit
- Ziekenhuisheropname voor verergering van HF
- Ziekenhuisheropname voor CV voorvallen

De verkennende doelstellingen zijn de vergelijking van rivaroxaban met placebo als aanvulling op standaard behandeling bij patiënten met chronisch HF en ernstig CL na een recente ziekenhuisopname voor exacerbatie van HF.

- Gegevens over het gebruik van geselecteerde medische voorzieningen bij ziekenhuisheropname voor CV voorvallen en voor verergering van HF
- Symptomatische diep-veneuze trombose (DVT)
- Symptomatische longembolie (PE)
- Voordeel-risico balans

De veiligheidsdoelstellingen zijn de vergelijking van het voorkomen van de volgende bloedingsvoorvallen met rivaroxaban en placebo als aanvulling op standaardbehandeling bij patiënten met chronisch HF en ernstig CL na een recente ziekenhuisopname voor exacerbatie van HF:

- Het samengestelde eindpunt van fatale bloeding of bloeding in een kritieke holte (intracraniaal, intraspinaal, intra-oculair [vitreus of retinaal], pericardiaal, intra-articulair, retroperitoneaal, intramusculair met compartimentsyndroom) met een mogelijk gevolg van permanente invaliditeit
- Bloedingen die een ziekenhuisopname vereisen
- Ernstige bloedingen volgens de criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

De algemene veiligheid zal ook worden geëvalueerd.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde, multicentrisch, door voorvallen gedreven superioriteitsonderzoek met parallelle groepen van rivaroxaban met de evaluatie van de klinische gevolgen bij patiënten met chronisch symptomatisch HF (3 maanden of langer) en ernstige CL. De patiëntenpopulatie bestaat uit mannen en vrouwen vanaf 18 jaar die een diagnose van eerdere MI of ernstig CL hebben met een linkerventrikeldysfunctie (linkerventrikelejectiefractie [LVEF] $\leq 40\%$). Alleen patiënten opgenomen voor gedecompenseerd HF (bekend als de indexziekenhuisopname) zullen in aanmerking komen voor rekrutering bij ontslag uit het ziekenhuis (en tot 7 dagen erna) als hun toestand stabiel is. De primaire werkzaamheid wordt bepaald op de groep ACM, MI of beroerte. Het hoofdresultaat voor veiligheid is de groep van fatale bloeding of bloeding in een kritieke holte (intracraniaal, intraspinaal, intra-oculair, pericardiaal, intra-articulair, retroperitoneaal, intramusculair met compartimentsyndroom) met de mogelijkheid van permanente invaliditeit. Aanvullende bloedingsresultaten zijn bloedingsvoorvallen die ziekenhuisopname vereisen, en ernstige bloedingsvoorvallen volgens ISTH.

In totaal wordt gestreefd naar 1200 voorvallen die de primaire werkzaamheid bepalen om de superioriteit aan te tonen van rivaroxaban vergeleken met placebo. Er zullen ongeveer 5.000 patiënten worden gerekruteerd. Patiënten die voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de uitsluitingscriteria worden willekeurig ingedeeld om ofwel rivaroxaban ofwel placebo te krijgen. De randomisatie zal worden gestratificeerd per land. Na randomisatie ondergaan de patiënten een dubbelblinde behandeling (oraal rivaroxaban 2,5 mg of overeenkomstig placebo b.i.d.). Alle patiënten krijgen ook standaardbehandeling volgens de internationale klinische richtlijnen voor HF en CL zoals voorgeschreven door hun behandelende artsen. Standaardbehandeling omvat naar verwachting een diureticum, een remmer van het renine-angiotensinesysteem (RAS) /vasodilatator (angiotensineconversie-enzymremmers, angiotensinereceptorblokkers of hydralazine/nitraten), bètablokkers, een aldosteronantagonist als geïndiceerd, en aspirine/acetylsalicylzuur (ASA) (of andere eventueel nodige antitrombotica). De maximale dosis ASA is 100 mg. Als geïndiceerd, is behandeling met twee antitrombotica toegestaan. Het onderzoek omvat een selectiefase, een dubbelblinde behandelingsfase en een opvolging na de door de opdrachtgever aangekondigde algemene einddatum van de behandeling (gedefinieerd als de datum wanneer 1200 voorvallen voor bepaling van de primaire werkzaamheidscriteria zijn opgetreden volgens de voorspelling). Dit is ook het laatste bezoek in het onderzoek (EOS). De selectiefase duurt tot 28 dagen (tot 21 dagen tijdens de indexziekenhuisopname en tot 7 dagen na ontslag bij de indexziekenhuisopname), gevolgd door naar schatting 29 maanden tot 4.5 jaar dubbelblinde behandelingsfase.

Verwacht wordt dat de patiënten in de dubbelblinde behandelingsfase blijven tot de einddatum van de behandeling. De datum is gebaseerd op de lokale tijd van het centrum. De onderzoekscentra worden op de hoogte gebracht van de einddatum waarop de patiënten moeten stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel (na inname van hun ochtend en avonddoses op de einddatum) en terugkeren naar het studiecentrum voor het laatste bezoek (30 ± 15 dagen, maar niet vroeger dan 15 dagen na de einddatum). De voorvallen voor de criteria van werkzaamheid en veiligheid worden bij dat laatste bezoek opgetekend. Patiënten die permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel vóór de einddatum leggen zo snel mogelijk het bezoek af voor vroegtijdige stopzetting met het onderzoek na de laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel. Bovendien worden deze patiënten aangemoedigd om terug te komen voor alle geplande bezoeken, ook het laatste bezoek van het onderzoek. Als deze patiënten weigeren om te komen, wordt de onderzoeksarts gevraagd om ze sterk aan te moedigen om in te stemmen met regelmatig contact tot het einde van het onderzoek, volgens het TIJDSHEMA VAN DE HANDELINGEN, hetzij met henzelf, hetzij met een wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger, een nauwe vriend of familielid, of hun huisarts om de vitale status te bepalen en te weten of er een voorval is opgetreden dat behoort tot de werkzaamheids- of veiligheidscriteria. Er wordt beschouwd dat een patiënt de dubbelblinde behandelingsfase heeft voltooid als de patiënt het dubbelblinde onderzoeksgeneesmiddel blijft innemen tot de aangekondigde einddatum of tot binnen 7 dagen vóór het overlijden van de patiënt. Als een patiënt een criteriumvoorval meemaakt zoals MI of beroerte, moet er tijdelijk gestopt

worden met het onderzoeksgeneesmiddel en een geschikte behandeling voor het voorval moet worden toegediend. Dit geldt ook voor de andere voorvallen voor werkzaamheidscriteria zoals DVT of PE. Na de geschikte behandeling van het voorval kan de onderzoeksarts beslissen om het onderzoeksgeneesmiddel verder toe te dienen aan de patiënt. Stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel is echter geboden voor alle intracraniale bloedingen. De vitale status wordt bijgehouden voor alle patiënten die permanent vervroegd stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel, zich uit het onderzoek terugtrekken, of verloren zijn voor opvolging, hetzij telefonisch of persoonlijk bij het laatste bezoek, of als van toepassing, door opvragen van het medische of publieke dossier van een patiënt, tenzij dit contact niet toegestaan is door de lokale regelgeving. Een 'Steering Committee' en een onafhankelijke commissie voor opvolging van de gegevens (IDMC) zullen opgezet worden voor dit onderzoek. De IDMC zal periodiek de blinde opzet van de veiligheidsgegevens opheffen om de veiligheid van onderzoekspatiënten zeker te stellen. Zo nodig of op verzoek van het IDMC, kan de blinde opzet op niveau van de patiënt worden opgeheven voor de IDMC (zie rubriek 11.7 van het protocol voor meer details). Bovendien zal de IDMC de resultaten van de geplande tussentijdse analyse bestuderen en een aanbeveling uitspreken of het onderzoek vroegtijdig stopgezet moet worden wegens overweldigend voordeel of futiliteit (zie rubriek 11.8 van het protocol voor meer details). Er wordt geen onafhankelijk comité voor klinische voorvallen gebruikt voor toeschrijving van de criteriumvoorvallen in dit onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 op oraal rivaroxaban 2,5 mg of placebo. b.i.d. (elk als aanvulling op de standaardbehandeling voor HF en CL zoals voorgeschreven door hun behandelende arts). De randomisatie zal worden gestratificeerd per land. Alle patiënten moeten tweemaal daags het onderzoeksgeneesmiddel krijgen (rivaroxaban of placebo); eenmaal 's morgens en 's avonds, met of zonder voedsel, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip tijdens het hele onderzoek. Als de einddatum is bereikt, moeten alle patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel krijgen ermee stoppen en het laatste bezoek afleggen.

Inschatting van belasting en risico

Voor bijwerkingen van Rivaroxaban, zie geïnformeerd toestemmingsformulier. Bijwerking van bloedafname: Een bloedafname kan een blauwe plek veroorzaken op de plaats waar de naald in de huid gaat. Sommige mensen vallen flauw als er bloed wordt geprikt, en in zeldzame gevallen ontstaat er een infectie. De IDMC zal periodiek de blinde opzet van de veiligheidsgegevens opheffen om de veiligheid van onderzoekspatiënten zeker te stellen. Zo nodig of op verzoek van het IDMC, kan de blinde opzet op niveau van de patiënt worden opgeheven voor de IDMC. Bovendien zal de IDMC de resultaten van de geplande tussentijdse analyse bestuderen en een aanbeveling uitspreken of het onderzoek vroegtijdig stopgezet moet worden wegens overweldigend voordeel of futiliteit.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 15-17
BEERSE 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 15-17
BEERSE 2340
BE

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)

De proefpersoon moet ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening gedocumenteerd, symptomatisch, chronisch HF hebben en moet vóór de randomisatie in het ziekenhuis zijn opgenomen voor een exacerbatie van chronisch HF (eerste ziekenhuisopname).

De proefpersoon moet een gedocumenteerde LVEF van 40% of minder hebben binnen het jaar vóór de randomisatie.

De proefpersoon moet bewijs van significante CAD hebben.

De proefpersoon moet op het moment van randomisatie medisch stabiel zijn wat zijn klinische toestand van hartfalen betreft.

De proefpersoon moet een geschikte behandeling voor HF of CAD in de aangewezen dosering volgens de richtlijnen krijgen.

De proefpersonen moeten een minimum level van 200pg/mL BNP hebben of 800 pg/mL NT-proBNP tijdens de indexhospitalisatie maar vóór randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een contra-indicatie voor anticoagulantia is of een onaanvaardbaar risico op bloeding zou inhouden.

De proefpersoon heeft een ernstige gelijktijdige ziekte of heeft een aandoening waardoor deelname naar het oordeel van de onderzoeker niet in het belang van de proefpersoon zou zijn of waardoor de in het protocol vermelde beoordelingen verhinderd, beperkt of vertekend zouden kunnen worden.

De proefpersoon heeft in de 90 dagen voor randomisatie een CVA doorgemaakt.

De proefpersoon is tijdens de eerste ziekenhuisopname al langer dan 21 dagen opgenomen.

Geplande intermitterende poliklinische behandeling met intraveneus toegediende positief-inotrope geneesmiddelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-02-2014
Aantal proefpersonen:	25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: XARELTO
Generieke naam: RIVAROXABAN
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-08-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-11-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-03-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2017
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	ID
EudraCT	EUCTR2013-000046-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01877915

Register

CCMO

ID

NL45508.060.13