

# Edoxaban versus standaardzorg en hun effecten op de klinische resultaten bij patiënten die een transkatheter-aortaklepvervangning hebben ondergaan \* bij atriumfibrilleren.

Gepubliceerd: 02-05-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

\* Het beoordelen van het effect van edoxaban in vergelijking met vitamine-K-antagonist (VKA) op netto ongewenste klinische voorvallen (net adverse clinical events, NACE), d.w.z. de samengestelde incidentie van overlijden ongeacht de oorzaak,...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Hartritmestoornissen
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50179

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ENVISAGE-TAVI AF

### Aandoening

- Hartritmestoornissen

### Synoniemen aandoening

hartritmestoornissen bij patiënten die een hartklep vervanging hebben ondergaan

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Daiichi Pharmaceutical

**Overige ondersteuning:** Daiichi Sankyo

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Atriumfibrilleren, Edoxaban, Trans-katherter aortaklepvervangning

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidseindpunten:

\* NACE gedefinieerd als de samengestelde incidentie van overlijden ongeacht de oorzaak, MI, ischemische beroerte, SEE, kleptrombose, en ernstige en lichte bloeding volgens de TIMI-definities

\* NACE gedefinieerd als de samengestelde incidentie van overlijden ongeacht de oorzaak, MI, ischemische beroerte, SEE, kleptrombose en ernstige bloeding (volgens definitie 3 of 5 van het Bleeding Academic Research Consortium, BARC)

\* NACE gedefinieerd als de samengestelde incidentie van overlijden ongeacht de oorzaak, MI, ischemische beroerte, SEE, kleptrombose en ernstige en matige bloeding (volgens de definitie van het 'Global Utilization of Streptokinase And Tissue Plasminogen Activator For Occluded arteries'-onderzoek (GUSTO)

[onderzoek over wereldwijd gebruik van streptokinase en weefselplasminogeenactivator voor geocludeerde arteriën])

\* Belangrijke bijwerkingen van het hart (Major Adverse Cardiac Events

[MACE]) gedefinieerd als het samengestelde van alle doodsoorzaken (met uitzondering van toegestane niet-cardiale dood), MI, of herhaaldelijke coronaire revascularisatie van de doellaesie

- \* Belangrijke bijwerkingen van het hart en de hersenen (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events [MACCE]) gedefinieerd als het samengestelde van de alle doodsoorzaken (exclusief toegestane niet-cardiale dood), MI, beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald) of herhaaldelijke coronaire revascularisatie van de doelslaesie
- \* Cardiovasculaire mortaliteit
- \* Beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)
- \* Beroerte (ischemisch)
- \* Beroerte (hemorragisch)
- \* Beroerte (onbepaald)
- \* Fatale beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)
- \* Niet-fatale beroerte (ischemisch, hemorragisch of onbepaald)
- \* SEE
- \* Myocardinfarct
- \* Kleptrombose

#### Veiligheidseindpunten:

- \* Bloeding gedefinieerd als TIMI ernstig en licht, BARC 3 of 5 en GUSTO matig of ernstig
- \* Bloeding gedefinieerd als ISTH ernstig en CRNM, TIMI ernstig / niet-ernstige bloedingen of noodzaak voor medische hulp, BARC 2, 3 of 5 en GUSTO matig of ernstig
- \* Bloeding gedefinieerd als ISTH CRNM, TIMI niet-ernstig of medische hulp noodzakelijk, BARC 2 en GUSTO matig

- \* Alle bloeding die geen ISTH ernstig, CRNM, TIMI minimaal, BARC 1 geen verdere actie vereisend en GUSTO mild zijn
- \* Bloeding in het algemeen
- \* Intracraniale hemorragie
- \* Levensbedreigende bloeding
- \* Fatale bloeding (die voldoet aan de ISTH-definitie)
- \* Niet-fatale ernstige bloeding (ISTH-definitie)
- \* Mortaliteit ongeacht de oorzaak
- \* Cardiovasculaire mortaliteit
- \* Veiligheidsparameters, zoals (ernstige) bijwerkingen, laboratoriumparameters, elektrocardiogram (ecg) en vitale functies

### **Secundaire uitkomstmaten**

- \* Aantal ziekenhuisopnamen, gedefinieerd als een verblijf in het ziekenhuis \*  
24 uur, door cardiovasculaire oorzaken (post-TAVI en niet-TAVI-relateerd), waaronder, maar niet beperkt tot, bloeding in het algemeen, SEE, veneuze trombose, shock, aritmie, hartruptuur, beroerte, aneurysma's, stentocclusies enz.)
- o Opmerking: Ziekenhuisopnamen door cardiovasculaire oorzaken omvatten maar zijn niet beperkt tot opnamen op de Spoedeisende Hulp (SEH), de Intensive Care (IC) en de cardiovasculaire afdeling
- \* Tevredenheid met de behandeling, beoordeeld aan de hand van de Vragenlijst over perceptie van anticoagulatetherapie (Perception Anticoagulant Treatment Questionnaire, PACT-Q)
- \* Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, beoordeeld aan de hand van de

EuroQoL-vragenlijst (EQ-5D-5L)

\* Biomarkers van hemostase, inclusief maar niet beperkt tot markers van coagulatie en aggregatie (deelonderzoek), zoals de stollingstijd van vol bloed (whole blood clotting time, WBCT), trombo-elastografie (TEG), aggregometrie met meerdere elektroden (multiple electrode aggregometry, MEA)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Degeneratieve aortaklep stenose is de tweede meest voorkomende valvulaire aandoening in Europa en de Verenigde Staten.

Transkatheter aortaklep implantatie (TA VI) is een levensreddende procedure voor patiënten met ernstige aortastenose en een hoog risico voor operatie. Bloedingscomplicaties en cerebrovasculaire gebeurtenissen na TAVI zijn een bron van zorgen. Patiënten die een TAVI ondergaan zijn vaak ouderen, die broos zijn en hoog risico hebben op een beroerte of een bloeding. Dit risico neemt exponentieel toe bij patiënten met atrium fibrilleren of andere indicaties voor chronische antistollingstherapie. Het vinden van een goede verhouding tussen het risico van zowel bloedingen als trombose is een uitdaging in deze populatie. Bovendien is de optimale antitrombotische therapie na TAVI nog onbekend. Daarom kan het gebruik van een directe factor Xa remmer zoals EDOXABAN bij patiënten die TAVI hebben ondergaan een aantrekkelijke optie zijn om tromboembolische gebeurtenissen en bloedingen te voorkomen.

### Doel van het onderzoek

\* Het beoordelen van het effect van edoxaban in vergelijking met vitamine-K-antagonist (VKA) op netto ongewenste klinische voorvallen (net adverse clinical events, NACE), d.w.z. de samengestelde incidentie van overlijden ongeacht de oorzaak, myocardinfarct (MI), ischemische beroerte, systemische trombo-embolie (systemic thromboembolism, SEE), kleptrombose en ernstige bloeding (volgens de definitie van de internationale vereniging voor trombose en hemostase [International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH]).

\* Het beoordelen van het effect van edoxaban in vergelijking met VKA op ernstige bloeding (ISTH-definitie).

### Onderzoeksopzet

Dit is een multinationalaal, prospectief, gerandomiseerd, open-label onderzoek met geblindeerde evaluatie van eindpunten (prospective, randomized, open-label study with blinded evaluation of endpoints, PROBE) in meerdere centra met parallelgroepen waarin edoxaban wordt vergeleken met VKA bij proefpersonen met AF die TAVI hebben ondergaan. Kritische voorvallen zullen worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie voor klinische voorvallen (Clinical Event Committee, CEC). Een onafhankelijke toezichtsraad voor gegevensbeveiliging (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) is verantwoordelijk voor het bewaken van de veiligheid tijdens het onderzoek.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

> Op edoxaban gebaseerd regime: Edoxaban 60 mg eenmaal daags of 30 mg eenmaal daags bij geselecteerde proefpersonen (criteria voor dosisverlaging overeenkomstig plaatselijk goedgekeurde bijsluiter). > Op VKA-gebaseerd regime: De gekozen VKA (een plaatselijk goedgekeurde VKA), in een dosis die gedurende het gehele onderzoek wordt bijgesteld om de internationaal genormaliseerde ratio (INR) op een streefwaarde van 2,0 tot 3,0 (deze getallen inbegrepen).

### **Inschatting van belasting en risico**

Het grootste risico van de behandeling met Edoxaban is bloedingen. Dit is vergelijkbaar met het risico van de standaardzorg behandeling met VKA. Daarom is de extra overlast die deelname aan het onderzoek met zich meebrengt (afname bloed, tijd, etc.) de belangrijkste "risico" van deelname aan het onderzoek.

Over het geheel genomen heeft Edoxaban een adequaat gekarakteriseerd positieve baten-risicoverhouding in grote en representatieve wereldwijde populatie in patiënten met NVAf en VTE, waaruit werkzaamheid bij de algehele populatie en subgroepen blijkt in combinatie met een gunstig bloedingsprofiel evenals het aantonen van de doeltreffendheid ervan in een dosisafhankelijke wijze voor VTE preventie na orthopedische chirurgie zoals heup of knie vervanging. Bijkomende voordelen van Edoxaban zijn de QD dosering, dosisverlagingstrategieën om het risico op bloedingen te beperken waarbij de werkzaamheid behouden blijft en geen noodzaak tot constante bewaking van de therapie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Daiichi Pharmaceutical

Mount Airy Road 221

Basking Ridge NJ07920  
US

## Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Mount Airy Road 221  
Basking Ridge NJ07920  
US

## 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)

Proefpersonen moeten aan alle onderstaande criteria voldoen om in het onderzoek te worden opgenomen:; 1. Geslaagde TAVI via transvasculaire route zoals langs de femorale, carotis, axillair en subclavia aderen. Andere toegangsroutes mogen alleen worden gebruikt als deze eerst goedgekeurd zijn door een meerderheid van 3 leden van de uitvoerende commissie (beide Global Lead onderzoekers en de Daiichi Sankyo Medical Lead of zijn/haar vertegenwoordiger); waarbij 'geslaagd' als volgt wordt gedefinieerd:; a. Correcte positionering van een enkele hartklepprothese op de juiste anatomische locatie  
b. Aanwezigheid van alle 3 de toestanden na TAVI  
i. Gemiddelde gradiënt over de aortaklep <20 mm Hg  
ii. Transvalvulaire pieksnelheid <3,0 m/s  
iii. Aortaklep regurgitatie van 2 of minder  
c. Geen klinische manifeste beroerte  
d. Geen ongecontroleerde bloeding op het moment van randomisatie, 2. Indicatie voor chronisch OAC-gebruik  
a. Gedocumenteerde reeds bestaand AF

b. Nieuw ontstane AF (bijv. >30 seconden gedocumenteerd door ecg), 3. Verstrekking van ondertekende toestemmingsverklaring, 4. Leeftijd \*18 jaar

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Andere aandoeningen met hoog bloedingsrisico

Het kan hierbij onder meer gaan om: actieve maagzweer met bloeding in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal in de laatste 90 dagen voorafgaand aan randomisatie, maligniteit met een hoog risico op bloeding, grote vasculaire abnormaliteiten in het ruggenmerg of de hersenen, recent niet-hersteld hersen- of ruggenmergletsel, of ruggenmergoperatie (recent = in de laatste 90 dagen voorafgaand aan randomisatie), intracraniale hemorragie, bekende of vermoede oesofagusvarices, arterioveneuze misvormingen, of klinisch relevante vasculaire aneurysma's., 2. Andere bekende bloedings diathese, 3. Aandoeningen waardoor het voor de proefpersoon moeilijk is om de onderzoeksmedicijnen in te slikken. , 4. Ernstige niet-herstelde periprocedurele complicaties, 5. Enige contra-indicaties voor OF edoxaban OF VKA, volgens lokaal gebruik; hieronder valt overgevoeligheid voor het actieve bestandsdeel, voor enige hulpstof, of voor een van de componenten van de onderzoeksmedicatie, 6. Gelijktijdige behandeling met andere antitrombotische middelen (ASA) > 100 mg/dag, fibrinolytische therapie of chronisch (> 4 dagen/week) gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID's), echter NSAID pleisters zijn wel toegestaan., 7. Noodzaak van behandeling met twee trombocytenuitremmers (dual-antiplatelet therapy, DAPT) tijdens randomisatie wat langer gepland is dan 3 maanden na de eerste OAC dosering, 8. Behandeling met andere onderzoeksgeneesmiddelen (dit wil zeggen niet-goedgekeurd) of -hulpmiddelen binnen 30 dagen voorafgaand aan inschrijving, of gepland gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen of -hulpmiddelen tijdens het onderzoek, Voor de complete lijst van exclusieve criteria zie Protocol, section: 4.2

## **Onderzoeksofzet**

### **Opzet**

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd



Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-10-2017
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Acenocoumarol
Generieke naam:	Acenocoumarol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Edoxaban
Generieke naam:	Edoxaban
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fenprocoumon
Generieke naam:	Fenprocoumon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-10-2017  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-11-2017  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 20-02-2018  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-02-2018  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 07-03-2018  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-06-2018  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-07-2018  
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2016-003930-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02943785
CCMO	NL60356.078.17