

Langdurige behandeling van kankergerelateerde veneuze trombo-embolie: verminderde vs. volledige dosis apixaban: API-CAT STUDIE naar APIxaban cankergerelateerde trombose

Gepubliceerd: 04-03-2019 Laatst bijgewerkt: 17-01-2025

Het primaire eindpunt is te bepalen of een lage dosering apixaban (2,5 mg b.i.d.) niet inferieur is aan een schema met een volledige dosering apixaban (5 mg b.i.d.) voor de preventie van recidiverende VTE bij patiënten met kanker die ten minste 6...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54840

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

API-CAT

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

onverwachte stolling van bloed in aders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) delegated to Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)

Overige ondersteuning: Bristol Meyer Squibb, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kanker, Nieuw geneesmiddel voor antistolling, Trombose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt op gebied van werkzaamheid is een bepaalde samenstelling van recidiverende symptomatische VTE (proximale en/of distale DVT en/of symptomatische PE en/of trombose in de bovenste extremiteiten en/of CVC) of incidentele VTE (proximale DVT of PE), of overlijden als gevolg van PE tijdens de behandelingsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstelling is bepalen of een lage dosering apixaban (2,5 mg b.i.d.) veiliger is dan een schema met een volledige dosering apixaban (5 mg b.i.d.) bij patiënten met actieve kanker die ten minste 6 maanden zijn behandeld met anticoagulantia voor de behandeling van een gedocumenteerd indexvoorval van (symptomatische of incidentele) proximale DVT of (symptomatische of incidentele) PE.

Overige secundaire doelstellingen

Een vergelijking maken van de behandelingseffcten van een verlaagde dosis apixaban ten opzichte van de volledige dosis op het gebied van:

- recidiverende symptomatische VTE;

- VTE-gerelateerd overlijden;
- overlijden door alle oorzaken;
- ernstige bloedingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ons doel is om de verlengde antistollingstherapie van kankergerelateerde trombose (CAT) te bestuderen bij patiënten die minstens 6 maanden zijn behandeld met anticoagulantia voor een veneuze trombo-embolie (VTE) (indexvoorval). Orale toediening is zeer aantrekkelijk voor deze patiënten.

Gezien het feit dat een dosering van 5 mg b.i.d. apixaban een alternatief is bij de initiële behandeling van CAT, willen we nagaan of we de dosis apixaban kunnen verlagen (2,5 mg b.i.d.) bij patiënten met CAT en kanker die minstens 6 maanden met anticoagulantia zijn behandeld (patiënten met een significante levensverwachting).

Er moet aan 2 voorwaarden worden voldaan: aantonen dat het schema van 2,5 mg b.i.d. apixaban niet inferieur is op het gebied werkzaamheid en aantonen dat het schema van 2,5 mg b.i.d. op het gebied van veiligheid superieur is aan het schema van 5 mg b.i.d.

Doel van het onderzoek

Het primaire eindpunt is te bepalen of een lage dosering apixaban (2,5 mg b.i.d.) niet inferieur is aan een schema met een volledige dosering apixaban (5 mg b.i.d.) voor de preventie van recidiverende VTE bij patiënten met kanker die ten minste 6 maanden zijn behandeld met anticoagulantia voor de behandeling van een gedocumenteerd indexvoorval van (symptomatische of incidentele) proximale diepveneuze trombose (DVT) of (symptomatische of incidentele) longembolie (PE).

Onderzoeksopzet

Het is een multicentrische, internationale, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde non-inferioriteitsstudie met parallelle groepen met een blinde beoordeling van de uitkomsten (ongeveer 160 centra in ongeveer 9 landen (Frankrijk, Italië, Spanje, België, Griekenland, Nederland, VK, Zwitserland, Polen). Patiënten met actieve kanker en een objectief gedocumenteerd indexvoorval van proximale (symptomatische of incidentele) DVT of (symptomatische of incidentele) PE die ten minste 6 maanden zijn behandeld met

anticoagulantia voor de behandeling van het indexvoorval en die geen gedocumenteerd symptomatisch VTE-recidief na het indexvoorval hebben, komen in aanmerking voor deze studie. Er moet alles in zijn werk worden gesteld om de patiënten binnen 7 dagen na de laatste dosis van hun eerste behandeling te randomiseren.

Patiënten worden onderverdeeld op basis van de tumorplek en het type aandoening dat behandeld wordt (PE met/zonder DVT of alleen DVT). Patiënten met zowel symptomatische DVT als symptomatische PE worden beschouwd als patiënten met symptomatische PE.

Na voltooiing van de eerste antistollingsbehandeling worden patiënten met behulp van elektronische patiëntendossiers eCRF van Cleanweb gerandomiseerd (in een verhouding van 1:1) voor Apixaban 5 mg b.i.d. (volledige dosis) of voor Apixaban 2,5 mg b.i.d. (verlaagde dosis) voor 12 maanden.

Patiënten die voor de gereduceerde dosis Apixaban zijn gerandomiseerd, krijgen gedurende 12 maanden tweemaal daags een tablet apixaban 2,5 mg en een placebo van apixaban 5 mg. Patiënten die voor de volledige dosis Apixaban zijn gerandomiseerd, krijgen gedurende 12 maanden tweemaal daags een tablet apixaban 5 mg en een placebo van apixaban 2,5 mg.

Een onafhankelijke datamonitoringcommissie houdt tijdens de studie toezicht op de veiligheid van de patiënten en doet aanbevelingen aan de stuurgroep en de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt er een urinezwangerschapstest uitgevoerd op het moment van inclusie en bij elk bezoek tijdens de studie (de bezoeken in week 4, M3, M6, M9 en M12). Telefonisch contact één maand na afloop van de behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten in de groep met de lage dosering apixaban (Apixaban 2,5 mg b.i.d.) hebben waarschijnlijk een hoger risico op recidiverende VTE in vergelijking met patiënten die apixaban 5 mg b.i.d. krijgen. In dit geval wordt dit naar verwachting gecompenseerd door een lager risico op bloedingen bij de deze dosering.

Wij gaan ervan uit dat een lagere dosering apixaban (2,5 mg b.i.d.) niet in verband kan worden gebracht met een lagere respons bij de verlengde behandeling van VTE en de preventie van recidiverende VTE, maar dat het wel in verband kan worden gebracht met minder bloedingen dan bij de standaardzorg waarbij er een volledige dosering apixaban (5 mg b.i.d.) wordt toegediend bij patiënten met actieve kanker die in ten minste 6 maanden antistollingstherapie hebben gekregen voor de behandeling van een index-VTE.

Contactpersonen

Publiek

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) delegated to Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)

Carré Historique, Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux
PARIS 75010
FR

Wetenschappelijk

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) delegated to Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)

Carré Historique, Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux
PARIS 75010
FR

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)

- Schriftelijk ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming
- Elke vorm van kanker die histologisch is gediagnosticeerd (met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, primaire hersentumor of intra-cerebrale metastase)
- Actieve kanker gedefinieerd als de aanwezigheid van meetbare ziekte of

lopende (of geplande) chemotherapie, radiotherapie, hormoontherapie, gerichte therapie, immuuntherapie op het moment van inclusie.

- Objectief gedocumenteerd indexvoorval van:

symptomatische of incidentele DVT in de onderste extremiteiten, vena iliaca, vena cava inferior of symptomatische of incidentele PE in een segmentale of grotere longarterie

(1) Proximale DVT wordt gedefinieerd als DVT met betrokkenheid van ten minste de vena poplitea of een meer proximale ader, aangetoond door middel van beeldvorming met compressie-echografie (CUS) inclusief grijstinten of kleurgecodeerde Doppler of ascenderende venografie met contrastmiddel of computertomografie met versterkt contrast of beeldvorming met magnetische resonantie (MRI).

(2) PE moet door middel van beeldvorming als volgt worden aangetoond:

- een intraluminale stoornis bij het vullen van segmentale of meer proximale vertakkingen op basis van computertomografie met versterkt contrast of op basis van een CT-longangiografie; of

- een intraluminale stoornis bij het vullen of een plotselinge afsluiting van vaten met een diameter van meer dan 2,5 mm op het longangiogram; of

- een perfusiestoornis van ten minste 75 % van een segment met een plaatselijk normale ventilatieresultaat (hoge waarschijnlijkheid) bij de ventilatie-/perfusie-longscan (VPLS)

(3) Incidentele VTE wordt gedefinieerd als proximale DVT of PE die door middel van beeldvorming per toeval is gedetecteerd tijdens beeldvormend onderzoek in het kader van standaard zorg bij de patiënt voor de beheersing van zijn of haar maligniteit of om andere redenen dan een vermoedelijke VTE (bijv.

kankerdiagnose of -stadiëring). • Ten minste 6 maanden antistollingstherapie in een therapeutische dosering (ongeacht het geneesmiddel of de dosering), of voltooide toegewezen klinische studiebehandeling, voor de behandeling van de indexvoorval; en patiënt krijgt nog steeds een antistollingsbehandeling na optreden van het VTE-indexvoorval.

- Geen objectief gedocumenteerde, symptomatische, recidiverende VTE tussen het indexvoorval en randomisatie.

- Verwachte duur van de antistollingsbehandeling van ten minste 12 maanden op het moment van randomisatie.

us:1:8

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of in staat zijn een algemeen aanvaarde anticonceptiemethode te gebruiken [zoals orale anticonceptiemiddelen, andere hormonale anticonceptiemiddelen (vaginale middelen, hormoonpleisters of geïmplanteerde of injecteerbare middelen), mechanische producten zoals een spiraaltje of barrièremethodes (condooms)] om gedurende de hele studie zwangerschap te voorkomen.
- Patiënten die zwanger

zijn of borstvoeding geven • Vrouwen die positief testen op zwangerschap op het moment van inclusie of voor toediening van het onderzoeksmiddel • Gei*soleerde subsegmentale (incidentele of symptomatische) PE zonder bijbehorende DVT • Gei*soleerde distale DVT in de benen • Gei*soleerde DVT in de bovenste extremiteiten of trombose van de vena cava superior • Gei*soleerde viscerale trombose • Gei*soleerde kathetertrombose • Objectief gedocumenteerde, symptomatische, recidiverende VTE na het indexvoorval tijdens de antistollingsbehandeling. • VTE tijdens een antistollingbehandeling in een therapeutische dosering • Patie*nten met indicaties voor langdurige behandeling met een VKA, zoals: - Mechanische hartklep - Antifosfolipidesyndroom • Patie*nten met een indicatie voor langdurige antistollingsbehandeling met een VKA of een DOAC in een therapeutische dosering • Aandoeningen met een verhoogd risico op ernstige bloedingen - intracranie*le of intraoculaire bloeding in de 6 voorafgaande maanden - zware chirurgische ingreep in de 2 weken voorafgaand aan randomisering - open ernstige bloeding op het moment van randomisering • Een levensverwachting van minder dan 12 maanden • ECOG-prestatiescore (Eastern Cooperative Oncology Group) van 3 of 4 • Bacterie*le endocarditis • Patie*nten met ongecontroleerde hypertensie: systolische bloeddruk van >180 mm Hg of diastolische bloeddruk van >110 mm Hg • Trombocytentelling van < 75.000/mm³ • Hemoglobine van < 8 g/dl • Creatinineklaring van < 30 ml/min berekend volgens Cockcroft-Gault (zie rubriek 5.7.4) • Acute hepatitis, chronische actieve hepatitis, levercirrose; of een alanineaminotransferasegehalte van 3 keer boven de bovengrens van het normale bereik (ULN) en/of een bilirubinegehalte van 2 keer boven ULN • Patie*nten die op het moment van randomisering meer dan 165 mg/dag acetylsalicylzuur nodig hebben of behandeld worden met thie*nopyridinen (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor) • Patie*nten die op het moment van randomisering twee vormen van antistollingsbehandeling krijgen (zoals acetylsalicylzuur met clopidogrel of acetylsalicylzuur met ticlopidine). Patie*nten die voor randomisatie van tweeledige antistollingsbehandeling overstappen monotherapie komen in aanmerking voor de studie • Gelijktijdig gebruik van sterke remmers van cytochroom P450 3A4 en P-glycoprotei*ne (bijv. proteaseremmers voor het humaan immunodeficie*ntievirus of systemische ketoconazol) of sterke inductoren van cytochroom P450 3A4 en P-glycoprotei*ne (bijv. rifampicine, carbamazepine of fenytoi*ne) • Gedetineerden of personen die tegen hun wil gevangen zitten • Patie*nten die verplicht ter beschikking zijn gesteld voor behandeling van een psychiatrische of lichamelijke (bijv. een besmettelijke ziekte) aandoening • Overgevoeligheid voor apixaban • Patie*nten die deelnemen aan een ander farmacotherapeutisch programma met een experimentele behandeling waarvan bekend is dat dit het bloedstollingssysteem beïnvloedt • Jonger dan 18 jaar • Patie*nten onder wettelijke bescherming (voogdij; rechterlijke beslissing)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-12-2019
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ELIQUIS 2.5mg
Generieke naam:	APIXABAN
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ELIQUIS 5mg
Generieke naam:	APIXABAN
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-08-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2017-003342-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT-03692065
CCMO	NL68781.098.19