

## Home Treatment of Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism with Rivaroxaban

<b>State</b>	<b>Type participants</b>	<b>Age Ranges</b>
Not Initialize	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b>	<b>Phases</b>	<b>Participants</b>
	Phase IV	1100

## Information

### Identifier

2013-001657-28

### Investigated Disease

Acute low-risk pulmonary embolism

### Scientific Title

Home Treatment of Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism with the Oral Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban: Prospective Management Trial (HoT-PE)

### Summary

In all home-treatment single-armed (management) and randomized trials performed thus far, conventional regimens of anticoagulation using subcutaneous low molecular-weight heparin followed by oral anticoagulants (vitamin K antagonists) were used; the bleeding risks and logistical problems associated with the latter drugs have repeatedly been emphasized.

The EINSTEIN-PE study tested the new oral factor Xa inhibitor rivaroxaban in 4,832 patients at 263 sites in 38 countries. Recurrent symptomatic (or lethal) venous thromboembolism occurred in 2.1% of patients receiving rivaroxaban compared with 1.8% of those on standard enoxaparin/warfarin therapy. Rivaroxaban was thus non-inferior to standard therapy (P=0.003). Importantly, major bleeding was observed in only 1.1% of patients taking rivaroxaban compared with 2.2% of those on enoxaparin/warfarin (P=0.003). In particular, intracranial bleeding occurred in one rivaroxaban patient compared with 10 patients receiving standard therapy. Based on the results of the EINSTEIN trial, rivaroxaban was approved for use as oral monotherapy for acute pulmonary embolism in Europe and North America in 2012.

New oral anticoagulants may provide a safe, user-friendly, and cost effective alternative to standard regimens; in particular, they offer the potential to radically change the management of acute pulmonary embolism at the low-risk end of the severity spectrum and facilitate home treatment for a large number of patients eligible for early discharge. Proof (or rejection) of this important concept is the aim of the present trial.

## Main Objective

To determine whether early discharge and out-of-hospital treatment of patients with low-risk acute PE (as defined by the inclusion and exclusion criteria) with the new oral factor Xa inhibitor rivaroxaban is feasible, effective, and safe.

## Primary Endpoints

Symptomatic recurrent venous thromboembolism (VTE) or death related to pulmonary embolism

## Temporary moments of secondary assessment

within 3 months after enrolment

## Secondary Objective

- To determine whether early discharge and out-of-hospital treatment of low-risk acute PE with the new oral factor Xa inhibitor rivaroxaban can result in good quality of life and patient satisfaction
- To obtain valid health economic variables as a basis for description of resource utilization, including validation of a disease-specific quality of life questionnaire, and of existing Markov models.

## Secondary Endpoints

- All-cause mortality within 7 days;
- All-cause mortality within 3 weeks;
- All-cause mortality within 3 months;
- Overall duration of hospital stay (index event and repeated hospitalizations due to PE [index or recurrent event] or to a bleeding event) within 3 months;
- Rehospitalization due to PE (index or recurrent event) or to a bleeding event within 3 months;
- Generic and disease-specific quality of life at baseline, 1 week, 3 weeks, and 3 months;
- Treatment satisfaction at 3 weeks and 3 months;
- Utilization of health care resources at 3 weeks and 3 months;
- All-cause mortality at one year.

Safety outcomes:

- Major bleeding, based on the ISTH definition, within 7 days, 3 weeks, and 3 months;
- Clinically relevant bleeding, defined as a composite of major or clinically relevant non-major bleeding, within 7 days, 3 weeks, and 3 months;
- Serious adverse events (SAE) within 7 days, 3 weeks, and 3 months.

## Temporary moments of secondary assessment

7 days, 3 weeks, and 3 months

## Criteria of inclusion

- 1) Age  $\geq$  18 years;
- 2) Ability of subject to understand character and individual consequences of clinical trial;
- 3) Signed and dated informed consent of the subject available before the start of any specific trial procedures;
- 4) Women of childbearing potential have to practice a medically accepted contraception (non-hormonal intrauterine device, two independent barriers, female or male surgical sterilization, or two years postmeno-pausal) during the trial, and a negative pregnancy test (serum or urine) should be available before inclusion in the trial;
- 5) Objectively confirmed diagnosis of acute PE by multidetector computed tomographic (CT) pulmonary angiography,

pulmonary angiography, or V/Q lung scan according to established diagnostic criteria, with or without symptomatic deep vein thrombosis;

6) Absence of right ventricular (RV) enlargement or dysfunction, and of free floating thrombi in the right atrium or right ventricle on echocardiography or computed tomography.

On echocardiography, RV enlargement/dysfunction is absent when both criteria listed below are met:

- Right/left ventricular end-diastolic diameter ratio  $< 0.9$  (apical or subcostal 4-chamber view)
- No paradoxical motion of the interventricular septum

On CT angiography, RV enlargement/dysfunction is absent when the following criterion is met:

- Right/left short-axis diameter ratio  $< 0.9$  (transverse plane)

### Criteria of exclusion

-Hemodynamic instability at presentation, indicated by at least one of the following: (i) systolic blood pressure (SBP)  $< 100$  mm Hg, or heart rate  $>100$  beats per minute, or SBP drop by  $> 40$  mm Hg, for  $> 15$  min; (ii) need for catecholamines to maintain adequate organ perfusion and a systolic blood pressure of  $>100$  mm Hg; (iii) need for cardiopulmonary resuscitation;

-Right ventricular (RV) enlargement or dysfunction, or free floating thrombi in the right atrium or right ventricle, detected by echocardiography or computed tomography;

-Treatment with low-molecular-weight heparin, fondaparinux, or unfractionated heparin for more than 48 hours, or more than a single dose of a vitamin K antagonist prior to inclusion in the study;

-Treatment with rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban or any other new generation antithrombotics on admission;

-Use of a fibrinolytic agent, surgical thrombectomy, interventional (transcatheter) thrombus aspiration or lysis, or use of a cava filter to treat the index episode of PE;

- Need for supplemental oxygen administration to maintain oxygen saturation  $>90\%$ ;

-Pain requiring parenteral administration of analgesic agents;

-Other medical conditions/comorbidities requiring hospitalization;

- Acute PE diagnosed in a patient already hospitalized for another condition;

- Pregnancy or lactation;

- Active bleeding or known significant bleeding risk;

-Severe renal insufficiency (estimated GFR  $<15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) or end-stage renal disease;

-Severe hepatic failure;

-Known allergy or intolerance to rivaroxaban;

-Concomitant administration of strong inhibitors of P-gp and CYP3A4 such as azole antimycotic agents or HIV protease inhibitors;

-Need for long-term treatment vitamin K antagonists, or for antiplatelet agents except acetylsalicylic acid at a dosage  $<100$  mg/day;

-Non-compliance or inability to adhere to treatment or to the follow-up visits; or lack of a family environment or support system for home treatment;

-Life expectancy less than 3 months.

## Calendar

<b>Authorization</b> 27/10/2016	<b>Start of Test</b> No aportado	<b>End of test</b> No aportado	<b>Last Update</b> 17/02/2017
------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

## Sponsor

**University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz Alemania**

Langenbeckstr. 1 D-55131 Mainz

**Contact Person**

University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz - Prof. Dr. S. Konstantinides

0049 6131 17 8382

[stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de](mailto:stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de)

Monetary support: Bayer Pharma AG|

## Centers

**Inactive**

**HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS**  
Madrid  
MADRID  
Departamento de Urgencias

**Inactive**

**HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO**  
Galdakao  
VIZCAYA  
Departamento de Neumología

**Inactive**

**HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL**  
Madrid  
MADRID

**Inactive**

**HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE**  
Valencia

Departamento de Neumología

VALENCIA

Departamento de Neumología

Inactive

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Departamento de Neumología

## Medication

**Xarelto 15 mg Film-coated tablets**

Comprimido recubierto

Active Principles: RIVAROXABAN|

Experimental

**Xarelto 20 mg Film-coated tablets**

Comprimido recubierto

Active Principles: RIVAROXABAN|

Experimental

## Tratamiento domiciliario de pacientes con embolia pulmonar de bajo riesgo con Rivaroxaban

<b>Estado</b>	<b>Tipo Participantes</b>	<b>Rangos de Edad</b>
No iniciado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b>	<b>Fases</b>	<b>Participantes</b>
	Fase IV	1100

## Información

### Identificador

2013-001657-28

### Enfermedad investigada

Embolia pulmonar aguda de bajo riesgo

### Título Científico

Tratamiento domiciliario de pacientes con embolia pulmonar de bajo riesgo con el inhibidor oral del factor Xa rivaroxabán: un estudio prospectivo de gestión (HoT-PE)

### Justificación

En todos los estudios aleatorizados de un solo brazo (gestión) de tratamiento domiciliario realizados hasta la fecha se han empleado regímenes convencionales de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea seguida por anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K). Se ha hecho hincapié de forma repetida en los riesgos de hemorragia y los problemas de logística asociados a estos últimos fármacos. El estudio EINSTEIN-PE probó el nuevo inhibidor oral del factor Xa rivaroxabán en 4832 pacientes en 263 centros de 38 países. El 2,1 % de los pacientes tratados con rivaroxabán sufrió un tromboembolismo venoso sintomático recurrente (o letal) en comparación con el 1,8 % de los pacientes bajo tratamiento con enoxaparina/warfarina estándar. Así pues, rivaroxabán no fue inferior a la terapia estándar ( $P=0,003$ ). Es importante destacar que se observaron hemorragias importantes en solo el 1,1 % de los pacientes que tomaron rivaroxabán en comparación con el 2,2 % de los que recibieron enoxaparina/warfarina ( $p=0,003$ ). En particular, se produjo una hemorragia intracraneal en un paciente al que se le administró rivaroxabán en comparación con 10 de los pacientes que recibieron la terapia estándar. Sobre la base de los resultados del estudio EINSTEIN, se autorizó el uso de rivaroxabán como monoterapia oral para la embolia pulmonar aguda en Europa y América del Norte en 2012. Los anticoagulantes orales nuevos pueden proporcionar una alternativa segura, eficaz, fácil de usar y económica a los regímenes estándar; en concreto, ofrecen el potencial de cambiar radicalmente la gestión de la embolia pulmonar aguda en el extremo de bajo riesgo del espectro de intensidad y facilitar el tratamiento domiciliario de un gran número de pacientes aptos para recibir el alta temprana. La demostración (o rechazo) de este importante

concepto es el objetivo del presente estudio.

---

### Objetivo Principal

Determinar si el alta temprana y el tratamiento fuera del hospital de los pacientes con EP aguda de bajo riesgo (según la definición de los criterios de inclusión y exclusión) con el nuevo inhibidor oral del factor Xa rivaroxabán son viables, eficaces y seguros.

---

### VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Tromboembolismo venoso recurrente (TEV) sintomático o muerte relacionada con una embolia pulmonar en los tres meses siguientes a la inclusión.

---

### Momentos temporales de evaluación primaria

en los 3 meses siguientes después del reclutamiento

---

### Objetivo Secundario

- Determinar si el alta temprana y el tratamiento fuera del hospital de los pacientes con EP aguda de bajo riesgo con el nuevo inhibidor oral del factor Xa rivaroxabán puede resultar en una buena calidad de vida y la satisfacción del paciente, y - Obtener variables económicas de salud válidas como base para la descripción de la utilización de los recursos, incluida la validación de un cuestionario sobre la calidad de vida específico de la enfermedad y de los modelos de Markov existentes.

---

### VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

- 1) Mortalidad por cualquier causa en los 7 días siguientes.
- 2) Mortalidad por cualquier causa en las 3 semanas siguientes.
- 3) Mortalidad por cualquier causa en los 3 meses siguientes.
- 4) Duración total de la estancia hospitalaria (episodio índice y hospitalizaciones repetidas por la EP [episodio índice o recurrente] o un episodio hemorrágico) en los 3 meses siguientes.
- 5) Rehospitalización debido a la EP (episodio índice o recurrente) o a un episodio hemorrágico en los 3 meses siguientes.
- 6) Calidad de vida general y específica de la enfermedad al inicio del estudio, 1 semana, 3 semanas y 3 meses después.
- 7) Satisfacción con el tratamiento 3 semanas y 3 meses después.
- 8) Utilización de recursos sanitarios 3 semanas y 3 meses después.
- 9) Mortalidad por cualquier causa un año después.

Variables de seguridad:

- 1) Hemorragias importantes, con base a la definición de ISTH, en los 7 días, 3 semanas y 3 meses siguientes.
- 2) Hemorragia clínicamente relevante, definida como un conjunto de hemorragia importante o menor de importancia clínica, en los 7 días, 3 semanas y 3 meses siguientes.
- 3) Acontecimientos adversos graves (AAG) en los 7 días, 3 semanas y 3 meses siguientes.

---

### Momentos temporales de evaluación secundaria

7 días, 3 semanas y 3 meses

---

## Criterios de Inclusión

- 1) Edad  $\geq$  18 años.
- 2) Sujetos con capacidad para comprender el carácter y las consecuencias individuales del estudio clínico.
- 3) Consentimiento informado firmado y fechado del sujeto disponible antes del inicio de cualquier procedimiento específico del estudio.
- 4) Las mujeres en edad fértil deberán usar métodos anticonceptivos aceptables desde el punto de vista médico (dispositivo intrauterino no hormonal, dos barreras independientes, esterilización quirúrgica femenina o masculina, o menopausia desde hace dos años); también deberán disponer de una prueba de embarazo negativa (en suero u orina) antes de la inclusión en el estudio.
- 5) Diagnóstico de EP aguda confirmado de manera objetiva por angiografía pulmonar mediante tomografía axial computarizada (TAC) multidetectora, angiografía pulmonar o gammagrafía pulmonar V/Q de acuerdo con los criterios de diagnóstico establecidos, con o sin trombosis venosa profunda sintomática.
- 6) Ausencia de agrandamiento o disfunción del ventrículo derecho (VD), así como de trombos de flotación libre en la aurícula derecha o el ventrículo derecho en el ecocardiograma o la tomografía axial computarizada. El ecocardiograma no muestra ningún agrandamiento/disfunción del VD cuando se cumplen los dos criterios que aparecen a continuación:
  - Diámetro final diastólico ventricular derecho/izquierdo  $\geq$  0,9 (vista apical o subcostal de las cuatro cavidades)
  - Ausencia de movimiento paradójico del septo interventricularEn la angiografía TAC, ausencia de agrandamiento/disfunción del VD cuando se cumple el siguiente criterio:
  - Diámetro del eje corto derecho/izquierdo  $<$  0,9 (plano transversal)

## Criterios de Exclusión

- 1) Embarazo o lactancia.
- 2) Antecedentes de hipersensibilidad al producto en fase de investigación clínica, a cualquier fármaco con estructura química similar o a cualquier excipiente presente en la forma farmacéutica del producto en fase de investigación clínica.
- 3) Participación en otros estudios clínicos durante el estudio clínico actual o en los últimos seis meses.
- 4) Condición médica o psicológica que no permita la finalización del estudio o firmar el consentimiento informado.
- 5) Inestabilidad hemodinámica en la presentación, indicada por al menos uno de los siguientes: (i) presión arterial sistólica (PAS)  $<$  100 mm Hg, frecuencia cardíaca  $>$  100 latidos por minuto o disminución de la PAS un  $>$  40 mm Hg durante  $>$  15 minutos; (ii) necesidad de catecolaminas para mantener una perfusión adecuada de los órganos y una presión arterial sistólica de  $>$  100 mm Hg; (iii) necesidad de reanimación cardiopulmonar.
- 6) Tratamiento del episodio agudo (índice) con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux o un anticoagulante oral nuevo durante más de 48 horas, o con más de una dosis única de un antagonista de la vitamina K antes de la inclusión en el estudio.
- 7) Tratamiento crónico con un antagonista de la vitamina K, rivaroxabán o cualquier otro fármaco anticoagulante oral o parenteral.
- 8) Uso de un agente fibrinolítico, trombectomía quirúrgica, aspiración intervencionista de trombos (transcatéter) o lisis, o uso de un filtro en la vena cava para tratar el episodio índice de EP.
- 9) Necesidad de administración de oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno  $>$  90 %.
- 10) Dolor que requiere administración parenteral de agentes analgésicos.
- 11) Otras condiciones médicas/enfermedades concomitantes que requieren hospitalización.
- 12) EP aguda diagnosticada en un paciente hospitalizado por otra enfermedad.
- 13) Hemorragia activa o riesgo importante conocido de hemorragia.
- 14) Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada  $<$  15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> según la fórmula MDRD) o insuficiencia renal en etapa terminal.
- 15) Insuficiencia hepática grave.
- 16) Administración concomitante de inhibidores potentes de P-gp y CYP3A4 tales como agentes antimicóticos azoles o inhibidores de la proteasa del VIH.
- 17) Necesidad de un tratamiento a largo plazo con antagonistas de la vitamina K o de agentes antiplaquetarios, con excepción del ácido acetilsalicílico a una dosis  $<$  100 mg/día.
- 18) Incumplimiento o imposibilidad de adherirse al tratamiento o las visitas de seguimiento; falta de un entorno familiar o sistema de apoyo para el tratamiento domiciliario.



19) Esperanza de vida inferior a 3 meses.

## Calendario

**Autorización**

27/10/2016

**Inicio de Ensayo**

No aportado

**Fin de ensayo**

No aportado

**Última actualización**

17/02/2017

## Promotor

**University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz Alemania**

Langenbeckstr. 1 D-55131 Mainz

**Contact Person**

University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz - Prof. Dr. S. Konstantinides

0049 6131 17 8382

[stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de](mailto:stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de)

Monetary support: Bayer Pharma AG|

## Centros

**Inactivo**

**HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS**

Madrid

**MADRID**

Departamento de Urgencias

**Inactivo**

**HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO**

Galdakao

**VIZCAYA**

Departamento de Neumología

**Inactivo**

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL  
Madrid  
MADRID

Departamento de Neumología

**Inactivo**

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE  
Valencia  
VALENCIA

Departamento de Neumología

**Inactivo**

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO  
Sevilla  
SEVILLA

Departamento de Neumología

## Medicamentos

**Xarelto 15 mg Film-coated tablets**  
Comprimido recubierto

Principios Activos: RIVAROXABAN|

**Experimental**

**Xarelto 20 mg Film-coated tablets**  
Comprimido recubierto

Principios Activos: RIVAROXABAN|

**Experimental**