

## Clinical Study Report - Synopse

Version / Datum: v2.0 / 11-Feb-2025

### Randomisierte Phase III Studie zum Stellenwert von Rivaroxaban zur Behandlung venöser Thrombosen bei Patienten mit aktiver maligner Erkrankung

**Protokoll-Nr.:** AIO-SUP-0115/ass  
**EudraCT-Nr.:** 2015-001478-16  
**Kurztitel:** CONKO-011

**Prüfsubstanz:** Rivaroxaban (Xarelto®)  
**Referenzpräparat:** Niedermolekulares Heparin (NMH)  
**Indikation:** Tumorpatienten mit akuter venöser Thrombose oder Thrombembolie

**Phase der klinischen Prüfung:** III  
**First patient first visit (FPFV):** 23.03.2016  
**Studienende:** 11.07.2019  
**Last patient last visit (LPLV):** 13.11.2019

**Sponsor:**  
AIO-Studien-gGmbH  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

**Monitoring:**  
Michael Roehl  
Allied Clinical Management GmbH  
Boyenstraße 41  
10115 Berlin

**Leiter der klinischen Prüfung (LKP):**  
Prof. Dr. Hanno Riess, MD  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Med. Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie (CVK)  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

#### GCP-Erklärung:

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den GCP-Anforderungen und der Deklaration von Helsinki sowie in Übereinstimmung mit den geltenden rechtlichen und behördlichen Anforderungen durchgeführt, einschließlich der Archivierung aller essenziellen Dokumente.

## SYNOPSIS

<b>Sponsor:</b> AIO-Studien-gGmbH	<i>(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)</i>
<b>Prüfpräparat:</b> Xarelto®	
<b>Wirkstoff:</b> Rivaroxaban	
<b>Zulassungsinhaber:</b> Bayer AG	
<b>Titel der Studie:</b> Randomisierte Phase III Studie zum Stellenwert von Rivaroxaban zur Behandlung venöser Thrombosen bei Patienten mit aktiver maligner Erkrankung	
<b>English Study Title:</b> Rivaroxaban in the treatment of venous thrombembolism (VTE) in cancer patients – a randomized phase III Study	
<b>Studienzentren:</b> Insgesamt nahmen 40 Studienzentren in Deutschland an dieser Studie teil (siehe unten). An 32 dieser Zentren wurden Patienten eingeschlossen.	
<b>Publikation (Referenz):</b> Keine	
<b>Zeitraum der Studie:</b> FPFV: 23-Mär-2016 LPLV: 13-Nov-2019 Die Studie wurde aufgrund einer unzureichenden Rekrutierungsrate am 11-Jul-2019 vorzeitig beendet.	<b>Phase:</b> III
<b>Studienziel:</b> Zufriedenheit der Patienten mit aktiver maligner Erkrankung während der Behandlung mit Rivaroxaban (Xarelto®) von akuten venösen Thrombembolien (VTE) im Vergleich zur Standardbehandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) während der ersten drei Monate der Antikoagulation.	
<b>Methoden:</b> Die CONKO-011-Studie war eine kontrollierte, prospektive, randomisierte und stratifizierte, multizentrische, Open-Label Phase III Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in Arm A Rivaroxaban oder Arm B niedermolekulares Heparin (NMH) randomisiert (adaptive Randomisierung nach Pocock and Simon, 1975 [1]). Stratifizierungsfaktoren waren: 1) Art der Thrombose (akute distale tiefe Beinvenenthrombose [TVT] und akute venöse Thrombose [VT] der oberen Extremitäten vs. akute proximale TVT vs. akute Lungenarterienembolie [LAE] vs. nebenbefundliche TVT/LAE); 2) Thromboserisiko durch Tumorerkrankung (Hoch: Pankreas-, Magenkarzinom vs. Mittel: Lungen-, Blasen-, Hodenkarzinom, gynäkologische Karzinome, Lymphom vs. Niedrig: alle anderen); 3) Tumorstadium (lokalisiert vs. metastasiert); 4) Kausaltherapie (aktuelle Kausaltherapie für Malignom vs. keine Kausaltherapie) sowie 5) Studienzentren.	

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	
<p>Rivaroxaban wurde in einer Dosis von 15 mg 2x täglich für 21 Tage, gefolgt von 20 mg 1x täglich verabreicht. NMH wurde in therapeutischer Dosierung abhängig vom Standard des jeweiligen Studienzentrums verabreicht. Die Patienten in beiden Armen wurden für mindestens 3 Monate behandelt bzw. bis zur Diagnose einer symptomatischen VTE, dem Auftreten schwerer, klinisch relevanter Blutungen, dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen oder bis zum Widerruf der Einwilligung.</p> <p>Im Anschluss an die Studienbehandlung erfolgte ein Follow-Up der Patienten für weitere 3 Monate. Als primärer Endpunkt wurde die Behandlungszufriedenheit der Patienten mittels „Anticlot Treatment Scale“ (ACTS Burden) 4 Wochen nach Behandlungsbeginn gemessen. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Rate der symptomatischen VTE-Rezidive innerhalb von 12 Wochen, die Rate an Herzinfarkten und ischämischen Schlaganfällen, Subgruppenanalysen im Hinblick auf LAE- bzw. VTE-Rezidive und Blutungen, Gesamtmortalität 3 und 6 Monate nach Randomisierung sowie die Beurteilung der Lebensqualität, gemessen mit dem Spitzer-Index und dem „Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication“ (TSQM II), im Verlauf der Studie. Als sicherheitsrelevante Endpunkte wurden die Rate an klinisch relevanten Blutungen (schwere + klinisch-relevante nicht-schwere Blutungen) sowie die Rate an leichten Blutungen innerhalb von 12 Wochen erfasst.</p>	
<b>Fallzahl (geplant und analysiert)</b> Geplant: 450 Rekrutiert: 253 Eingeschlossen (Randomisiert): 249 Analysiert (bezüglich primärem Endpunkt): 200	

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	
<b>Diagnose und Ein- bzw. Ausschlusskriterien</b>	
<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neu diagnostizierte und objektiv bestätigte akute venöse Thrombose oder Thrombembolie</li> <li>• Aktive, prinzipiell behandlungspflichtige Tumorerkrankung mit oder ohne kausaler Therapie</li> <li>• Lebenserwartung von mindesten 6 Monaten</li> <li>• Leistungsfähigkeit / Performance Status &gt; 70% analog zu Karnofsky Performance Scale oder Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) 0–1</li> <li>• Patientencompliance und Wohnortnähe lassen eine adäquate Nachbeobachtung zu</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>, INR &lt; 1,5, aPTT &lt; 40s</li> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten vor irgendeiner Maßnahme im Zusammenhang mit der Studie</li> <li>• Frauen und Männer mit einem Mindestalter von 18 Jahren</li> </ul>	
<u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapeutische Antikoagulation &gt; 96 Stunden vor Studienbehandlung/ Einschluss</li> <li>• Bekannte allergische Reaktionen auf die Studienmedikation oder Substanzen, die in der Studienmedikation enthalten sind</li> <li>• Bekanntes hohes Blutungsrisiko, vorbekannte Episode einer hämorrhagische Diathese</li> <li>• Akute klinisch relevante Blutung in den letzten zwei Wochen</li> <li>• Episode(n) spontaner schwerer oder intrazerebraler Blutung</li> <li>• HIT II in der Anamnese</li> <li>• Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (GFR &lt; 30ml/min)</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen (Frauen im gebärfähigem Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen [nicht älter als 7 Tage])</li> <li>• Leberinsuffizienz mit Gerinnungsstörungen, inklusive Leberzirrhose Child B und C</li> <li>• Unkontrollierte schwere Begleiterkrankungen</li> <li>• Behandlung der Krebserkrankung mit experimentellen Therapien/Medikamenten (die in Deutschland nicht zugelassen sind)</li> </ul>	
<b>Prüfpräparat (Dosierung, Art der Anwendung, Batch-Nummer):</b>	
Das Prüfpräparat <u>Rivaroxaban (Xarelto®)</u> wurde den beteiligten Prüfzentren vom	

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	

pharmazeutischen Hersteller kostenlos in Form von 15 mg bzw. 20 mg Filmtabletten zur Verfügung gestellt. Die orale Einnahme der Prüfmedikation erfolgte durch den Patienten selbstständig.

Batch# Xarelto® 15 mg Filmtabletten	Batch# Xarelto® 20 mg Filmtabletten
BXH3H61	BXH3HK2
BXHD301	BXHBJB1
BXHTHP1	BXHRVN2
BXHVF81	BXHT8U2
BXJ08K1	BXHZTK1
BXJ4DB1	BXJ5X31

Dosierung:  
 Rivaroxaban 15 mg PO BID (2 x 1 Filmtablette) an den Tagen 1-21, gefolgt von 20 mg PO QD (1 x 1 Filmtablette)

**Referenzpräparat (Dosierung, Art der Anwendung, Batch-Nummer):**

Niedermolekulares Heparin ist Behandlungsstandard und wurde vom jeweiligen Prüfzentrum gestellt. Die Wahl des verwendeten Niedermolekularen Heparins wurde dem jeweiligen Studienzentrum freigestellt. Die Applikation von NMH erfolgte subkutan entsprechend der Arzneimittelzulassung selbstständig durch den Patienten bzw. durch eine dafür bestimmte Person.

Dosierungsbeispiele:

- Enoxaparin 1 mg/kg Körpergewicht SC BID
- Tinzaparin 175 I.E./kg Körpergewicht SC QD
- Dalteparin 200 I.E./kg Körpergewicht SC QD

**Dauer der Behandlung:** Die Patienten wurden für mindestens 3 Monate bzw. bis zur Diagnose einer symptomatischen VTE, dem Auftreten schwerer, klinisch relevanter Blutungen, dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen oder bis zum Widerruf der Einwilligung behandelt. Eine Weiterbehandlung mit der jeweiligen Medikation über diesen Zeitrahmen hinaus konnte außerhalb der Studie auf Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8 Wochen in beiden Behandlungsarmen.

<i>Sponsor:</i> AIO-Studien-gGmbH	<i>(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)</i>
<i>Prüfpräparat:</i> Xarelto®	
<i>Wirkstoff:</i> Rivaroxaban	
<i>Zulassungsinhaber:</i> Bayer AG	
<b>Endpunkte</b>	
<u>Primärer Endpunkt:</u> Behandlungszufriedenheit der Patienten gemessen mit „Anticlot Treatment Scale“ (ACTS Burden) 4 Wochen nach Behandlungsbeginn	
<u>Sekundäre Endpunkte:</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rate der symptomatischen VTE-Rezidive innerhalb von 3 Monaten</li><li>• Explorative Auswertung der Patienten mit Behandlung »on protocol« (komplette Behandlungsdauer über 3 Monate)</li><li>• Explorative Auswertung der Patienten mit Behandlung »time to treatment« (Endpunkte im Verhältnis zur time-to-study-drug)</li><li>• Subgruppenanalyse im Hinblick auf LAE-, VTE-Rezidive und Blutungen (schwere + klinisch-relevante nicht-schwere + leichte Blutungen) übereinstimmend zu den Stratifizierungsmerkmalen</li><li>• Rate an Herzinfarkten</li><li>• Rate an ischämischen Schlaganfällen</li><li>• Compliance</li><li>• Gesamtmortalität 3 und 6 Monate nach Randomisierung</li><li>• Beurteilung der Lebensqualität gemessen mit Spitzer-Index und „Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication“ (TSQM II), Korrelation von ACTS, Spitzer-Index und TSQM II im Verlauf von 12 Wochen</li></ul>	
<u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rate an klinisch relevanten Blutungen (schwere + klinisch-relevante nicht-schwere Blutungen) innerhalb von 3 Monaten</li><li>• Rate an leichten Blutungen innerhalb von 3 Monaten</li></ul>	
<b>Statistische Methodik:</b>	
Die statistische Analyse erfolgt für folgende Auswertungskollektive:	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Intent-To-Treat-Population (ITT): alle randomisierten Patienten (in dem Arm, in den sie randomisiert wurden) unabhängig von Prüfplanverletzungen, Therapieabbruch oder Dosisreduktion der Prüfsubstanz</li><li>• Per-Protocol-Population (PP): Patienten, die die gesamte Therapie gemäß Prüfplan erhalten haben und die bis zur letzten Visite beobachtet werden konnten.</li></ul>	

<b>Sponsor:</b> AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
<b>Prüfpräparat:</b> Xarelto®	
<b>Wirkstoff:</b> Rivaroxaban	
<b>Zulassungsinhaber:</b> Bayer AG	
<p>           • Population für Sicherheitsanalyse: Bezüglich der Sicherheitsanalyse gelten alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfmedikaments erhalten haben.         </p> <p>           Der primäre Endpunkt war als Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung, gemessen mit „Anticlot Treatment Scale“ (Summenscore ACTS „Burden“, d.h. Items 1 – 12 des Fragebogens) 4 Wochen nach Behandlungsbeginn definiert.         </p> <p>           Demzufolge geht es um den Test folgender Hypothesen:         </p> <p> <u>H0 (Nullhypothese)</u>            Summenscore ACTS „Burden“ (Rivaroxaban) = Summenscore ACTS „Burden“ (Kontrolle)         </p> <p> <u>Alternativhypothese HA (zweiseitig)</u>            Summenscore ACTS „Burden“ (Rivaroxaban) ≠ Summenscore ACTS „Burden“ (Kontrolle)         </p> <p>           Die Auswertung begann im ersten Schritt mit der Ermittlung der Summenscores aus den ausgefüllten Fragebögen (ACTS) mit 12 Fragen bezüglich „Burden“ (Items 1 – 12) und 3 Fragen bezüglich „Benefit“ (Items 14 – 16). Dabei wurden die Summenscores für „Burden“ (Items 1 – 12) „reverse“ gebildet und die Summenscores für „Benefit“ (Items 14 – 16) beibehalten wie abgefragt. Dadurch wurden eine „bessere Bewältigung von Burden“ sowie „mehr Benefit“ durch höhere Werte ausgedrückt.         </p> <p>           Für die biometrische Auswertung des primären Endpunktes der Studie wurde eine umfangreiche deskriptive Analyse mit Angabe statistischer Maßzahlen und Prüfen der Verteilungen der Variablen, einschließlich zugehöriger Grafiken und univariater Tests (nichtparametrische exakte Mann-Whitney-Tests) sowohl für die ITT- als auch für die PP-Population durchgeführt. Die Testung des primären Endpunktes für die ITT-Population erfolgte dabei mit dem vollen <math>\alpha</math>-Niveau von 5% (zweiseitig; also ohne Adjustierung des Fehlers 1. Art nach O'Brien and Fleming). Die Testung des primären Endpunktes für die PP-Population hat rein explorativen Charakter und lässt keine konfirmativen Schlussfolgerungen zu.         </p> <p>           Ein eventueller Unterschied in den Behandlungsarmen für die Summenscores wurde wegen möglicher Abweichungen von der Normalverteilung und wegen des Charakters der Ausgangsmerkmale (Scores) als Differenztest über den exakten nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test analysiert. Dieser konnte auf Grund von Zeitüberschreitungen bei der Iteration nicht exakt, sondern nur mittels Monte-Carlo-Simulation ermittelt werden. Nach den Empfehlungen der EMEA gemäß „Points to consider on adjustment for baseline covariates“ [CMP/EWP/2863/99<sup>2</sup>] wurde zusätzlich der Einfluss der Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten auf den primären Endpunkt (Woche 4) mittels einer univariaten nichtparametrischen Kovarianzanalyse getestet. Dadurch wurde geprüft, ob sich auch unter Einfluss der         </p>	



<b>Sponsor:</b> AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
<b>Prüfpräparat:</b> Xarelto®	
<b>Wirkstoff:</b> Rivaroxaban	
<b>Zulassungsinhaber:</b> Bayer AG	

Stratifizierungsfaktoren das erreichte Ergebnis als stabil erweist.

Mittels einer multivariaten nichtparametrischen longitudinalen Analyse in einem zweifaktoriellen Design (MANOVA - 1. Faktor [unabhängig]: Behandlungsgruppen, 2. Faktor [abhängig]: Zeit in Wochen) wurden der gesamte Verlauf des primären Endpunktes und weiterer Merkmale aus dem ACTS-Score im explorativen Setting über die Zeit analysiert. Dabei werden drei Tests durchgeführt: Unterschiede zwischen den Gruppen, signifikante Veränderungen im Zeitverlauf und Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeit. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden durch sogenannte relative Effekte veranschaulicht. Der relative Effekt eines klinischen Parameters in einer Behandlungsgruppe zeigt nicht die gemessenen Werte des Parameters, sondern stellt (in einer Bezugsskala zwischen 0 und 1, entsprechend einer Wahrscheinlichkeit) den Behandlungseffekt der Gruppe relativ zu allen Gruppen, also in Bezug zu einem „mittleren“ Behandlungseffekt dar. Vergleicht man jeweils zwei Gruppen, so folgt aus einem höheren relativen Effekt einer Gruppe gegenüber einer anderen Gruppe auch ein höherer Behandlungseffekt dieser Gruppe.

Sekundäre Endpunkte wurden je nach Skalierung und Verteilungstyp der Beobachtungswerte mit parametrischen Tests oder nicht-parametrischer Pendanten ausgewertet. Wie in der primären Analyse konnten ausgewählte sekundäre Endpunkte ebenfalls mit nicht-parametrischen longitudinalen Varianz- und Kovarianzanalysen explorativ über die gesamte Zeit analysiert werden.

Die statistische Auswertung von „Time to Event Data“ wie Tod, Rescue-Therapie o.a. im Sinne der Analyse von Überlebenszeiten erschien auf Grund der geringen Anzahl solcher Ereignisse nicht sinnvoll.

Sämtliche Tests wurden zweiseitig, mit einem Fehler 1. Art  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Die erzielten p-Werte für die sekundären Endpunkte und weitere explorative Analysen lassen keine konfirmatorischen Verallgemeinerungen zu. Aus dem gleichen Grunde erfolgt dabei auch keine  $\alpha$ - Adjustierung für multiples Testen.

Der Stichprobenumfang (Fallzahl) wurde unter Benutzung des validierten Software-Paketes nQuery Advisor (nQuery Advisor + nTerim® Release 4.0, Stat. Solutions Ltd. & South Bank, Crosse's Green, Cork, Ireland) auf der Grundlage früherer Analysen [Bamber et al., 2013<sup>3</sup>] bestimmt. Unter der Annahme von  $\alpha = 0,05$ , einem zweiseitigen Testverfahren, einer Power von 90 % und einer Drop-Out-Rate von 20 % ergab sich eine Stichprobengröße von n = 450 Patienten.

Als Statistik-Software kamen die Programmpakete SAS, Version 9.4 [TS1M3] Copyright © 2002-2012 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA; IBM © SPSS © Statistics, Version 25, ©



Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	

Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., an IBM Company; the R Project for Statistical Computing, Version 3.0.2 (2013-09-25), Copyright © 2013 sowie StatXact, Version 6, Cytel Software Corporation, Cambridge MA 02139-3309, USA, zum Einsatz.

## Ergebnisse

### Anzahl, Demografie und Ausgangsdaten der Patienten sowie Auswertungskollektive:

In die CONKO-011-Studie wurden insgesamt 253 Patienten rekrutiert. Davon konnten 123 Patienten in Arm A (Rivaroxaban) und 124 Patienten in Arm B (NMH) randomisiert werden. Für den primären Endpunkt fielen bereits vor der 4. Woche nach Behandlungsbeginn 24 Patienten in Arm A und 23 Patienten in Arm B aus, so dass man von einer ITT-Population bezüglich des primären Endpunktes von insgesamt 200 Patienten ausgehen konnte (99 Patienten in Arm A und 101 Patienten in Arm B). Unter Berücksichtigung von 29 (Arm A) bzw. 26 (Arm B) Studienabbrüchen nach 4, 8, oder 12 Wochen ergibt sich eine PP-Population von 70 Patienten in Arm A und 75 Patienten in Arm B für den primären Endpunkt.

In Tabelle 01 sind wesentliche Patientendaten zusammengefasst. Sowohl demografische als auch tumor-assoziierte Charakteristika waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 (Arm A) bzw. 64 Jahren (Arm B). Die häufigsten Krebsarten waren kolorektales Karzinom (21 %), Lungenkrebs (21 %), Bauchspeicheldrüsenkrebs (13 %) und Brustkrebs (6 %). In 30 % (Arm A) bzw. 31 % (Arm B) der Fälle handelte es sich um Karzinome lokoregionärer Ausbreitung, in 70 % (Arm A) bzw. 69 % (Arm B) um ein metastasiertes Stadium. 75 % (Arm A) bzw. 76 % (Arm B) der Patienten zeigten eine symptomatische VTE (distale tiefe Venenthrombose: 29 % / 30 %, proximale tiefe Venenthrombose: 10 % / 10 % und Lungenembolie: 36 % / 38 %), während 25 % (Arm A) bzw. 24 % (Arm B) der Patienten eine nebenbefundlich diagnostizierte VTE aufwiesen.

	Arm A (Rivaroxaban)	Arm B (NMH)
n	123	124
Age (mean ± SD)	62.94 ± 11.35	64.47 ± 10.91
Weight (mean ± SD)	78.43 ± 16.95	75.71 ± 18.20
Height (mean ± SD)	171.67 ± 8.69	170.60 ± 9.22
Gender (female/male)	59/64	66/58

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH		(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)	
Prüfpräparat: Xarelto®			
Wirkstoff: Rivaroxaban			
Zulassungsinhaber: Bayer AG			
	Symptomatic Index-VTE (%)	75.0 %	76.8 %
	Distal deep vein thrombosis (DVT)	29.0 %	29.6 %
	Proximal deep vein thrombosis (DVT)	10.5 %	9.6 %
	Pulmonary embolism (+/- DVT)	35.5 %	37.6 %
	Incidental Index-VTE	25.0 %	23.2 %
	<b>Cancer (%)</b>		
	Loco-regional	29.8 %	31.2 %
	Metastasized	70.2 %	68.8 %
	Anti-cancer therapy	86.3 %	87.2 %
	<b>Preterm stop of study medication (%)</b>	43.1 %	39.5 %
	Patient's request	11.1 %	19.4 %
	Cancer related death	12.2 %	8.9 %
	Major Bleeding	0.0 %	0.8 %
	Others	19.5 %	10.5 %
	AE (n) <sup>1</sup>	183	158
	SAE (n) <sup>1</sup>	69	63
	SAE ≥ 3° (n) <sup>1</sup>	50	59
SAE ≥ 4° (n) <sup>1</sup>	8	15	
Recurrent VTE/LAE (n) <sup>1</sup>	3	5	
Major bleeding (n) <sup>1</sup>	5	5	
Clinically relevant non-major bleeding (n) <sup>1</sup>	13	5	

<sup>1</sup> Over 24 weeks

**Tab. 01:** Wesentliche Patientencharakteristika

Eine zu Beginn der statistischen Auswertung durchgeführte Überprüfung der für die Studie geplanten Stratifizierung in:

- Art der Thrombose: akute distale tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und akute venöse Thrombose (VT) der oberen Extremitäten vs. akute proximale TVT vs. akute Lungenarterienembolie (LAE) vs. nebenbefundlich diagnostizierte TVT/LAE
- Thromboserisiko durch Tumorerkrankung: hohes Risiko (Pankreas-, Magenkarzinom) vs. mittleres Risiko (Lungen-, Blasen-, Hodenkarzinom, gynäkologische Karzinome, Lymphom) vs. niedriges Risiko (alle anderen)
- Tumorstadium: Lokalisiertes vs. metastasiertes Stadium
- Kausaltherapie: aktuelle Kausaltherapie für Malignom vs. keine Kausaltherapie

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	

- Studienzentren

ergab keine statistisch unterschiedlichen Häufigkeiten zwischen den Behandlungsgarmen bezüglich der Stratifizierungsfaktoren, so dass ein Poolen der Strata in die beiden Behandlungsarme problemlos vorgenommen werden konnte.

#### Primärer Endpunkt:

Primärer Endpunkt der Studie im Vergleich der beiden Behandlungsarme war die berichtete Behandlungszufriedenheit der Patienten mit der eingenommenen bzw. applizierten Medikation zur Antikoagulation 4 Wochen nach Beginn der Behandlung. Die deskriptive Analyse des primären Endpunktes der ITT-Population (siehe Tab. 02) ergab einen mittleren Summenscore des ACTS „Burden“ (mean  $\pm$  SD) von  $52.76 \pm 8.99$  ( $53.10 \pm 7.91$  PP-Population) in Arm A (Rivaroxaban) gegenüber  $51.20 \pm 7.68$  ( $51.19 \pm 7.77$  PP-Population) in Arm B (Standardmedikation).

Descriptives		
Treatment		Statistic
<b>Arm A (Rivaroxaban)</b>	<b>Mean</b>	<b>52.755102</b>
	Median	55.000000
	Variance	80.723
	Std. Deviation	8.9845930
	Minimum	5.0000
	Maximum	60.0000
	Range	55.0000
	Interquartile Range	10.0000
<b>Arm B (NMH)</b>	<b>Mean</b>	<b>51.200000</b>
	Median	54.000000
	Variance	58.949
	Std. Deviation	7.6778574
	Minimum	29.0000
	Maximum	60.0000
	Range	31.0000
	Interquartile Range	9.0000

**Tab. 02:** Deskriptive Analyse ACTS „Burden“ nach 4 Wochen Behandlung (ITT)

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	

Der nichtparametrische exakte Mann-Whitney-Test bestätigte eine signifikante Überlegenheit der Rivaroxaban-Behandlung gegenüber der NMH-Behandlung 4 Wochen nach Randomisierung ( $p = 0.006$  ITT-Population, siehe Tab. 03;  $p = 0.041$  PP-Population).

Test Statistics		
Mann-Whitney U		2411.500
Wilcoxon W		5492.500
Z		-2.695
Asymp. Sig. (2-tailed)		.007
<b>Monte Carlo Sig. (2-tailed)</b>		<b>.006</b>
99% Confidence Interval	Lower Bound	.004
	Upper Bound	.008

**Tab. 03:** Testergebnis ACTS „Burden“ nach 4 Wochen Behandlung (ITT)

Ein signifikanter Gruppenunterschied zu Gunsten der Rivaroxaban-Behandlung erwies sich ebenfalls unter Einfluss der Stratifizierungsfaktoren in der univariaten Kovarianzanalyse als stabil ( $p = 0.020$ ). Weiterhin konnte ein signifikanter Einfluss des Stadiums der Thrombose ( $p = 0.014$ ) ermittelt werden (Tab. 04).

Non Parametric Analysis  
Testing hypotheses formulated with relative effects estimators pooled  
Testing the influence of the covariates

	Testgröße	p-value
<b>Gruppenunterschiede</b>	5.4042714	<b>0.0200875</b>
Art der Thrombose	1.5024881	0.132971
Risiko der Thrombose	-0.290530	0.771412
<b>Stadium der Thrombose</b>	2.467390	<b>0.013610</b>
Kausaltherapie	-0.156719	0.875467
Zentrum	-0.032682	0.973928

**Tab. 04:** Testergebnis primärer Endpunkt in der univariaten Kovarianzanalyse (ITT)

### Sekundäre Endpunkte

Explorative Auswertung der Patienten mit Behandlung »on protocol« (komplette Behandlungsdauer über 3 Monate):

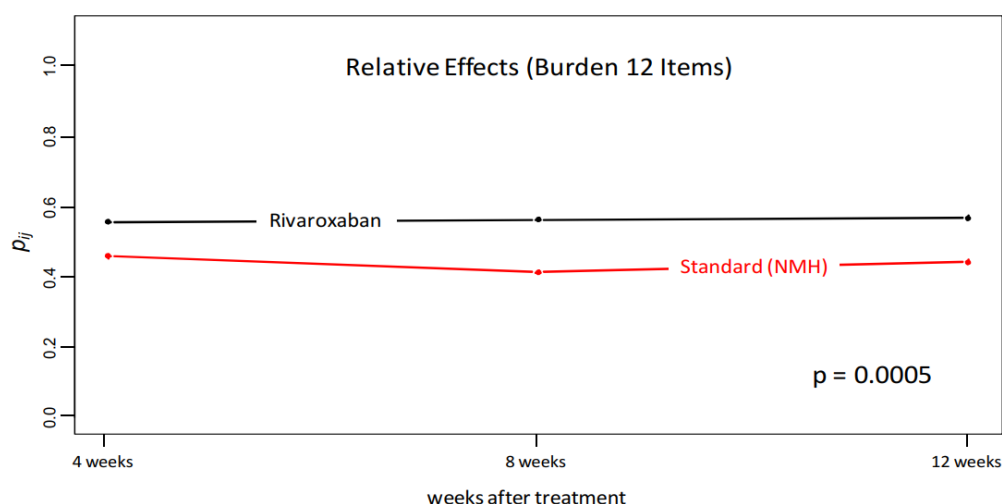
Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	

Der nichtparametrische exakte Mann-Whitney-Test bestätigte eine signifikante Überlegenheit der Rivaroxaban-Behandlung gegenüber der NMH-Behandlung in der PP-Population ebenfalls nach 8 ( $p = 0.005$ ) bzw. 12 Wochen ( $p = 0.018$ ; siehe Tab. 05).

Test Statistics			
	Woche 4	Woche 8	Woche 12
Mann-Whitney U	2081.500	1557.500	1798.000
Wilcoxon W	4865.500	4113.500	4144.000
Z	-2.040	-2.783	-2.367
Asymp. Sig. (2-tailed)	.041	.005	.018
<b>Exact Sig. (2-tailed)</b>	<b>.041</b>	<b>.005</b>	<b>.018</b>

**Tab. 05:** Testergebnis ACTS „Burden“ nach 4, 8 und 12 Wochen Behandlung (PP)

Mittels multivariater longitudinaler Analyse konnte ebenso gezeigt werden, dass die signifikant verbesserte Behandlungszufriedenheit der Patienten in Arm A (Rivaroxaban) über die gesamte Behandlungsdauer von 4, 8 und 12 Wochen konsistent war ( $p = 0,0005$ , siehe Abb. 01).



**Abb. 01:** Testergebnis der multivariaten nichtparametrischen longitudinalen Analyse für ACTS „Burden“ nach 4, 8 und 12 Wochen Behandlung (veranschaulicht durch relative Effekte)

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	

Weitere Analysen zum ACTS ergaben einen signifikanten Unterschied der Summenscores für ACTS „Benefit“ (d.h. Items 14 – 16 des Fragebogens) nach 4 Wochen Behandlung ( $p = 0,042$ ) zugunsten von Rivaroxaban, nicht jedoch nach 8 ( $p = 0,098$ ) und 12 Wochen ( $p = 0,739$ ; siehe Tab. 06).

Test Statistics			
	Woche 4	Woche 8	Woche 12
Mann-Whitney U	3740.500	2819.000	2835.500
Wilcoxon W	8690.500	6560.000	5761.500
Z	-2.034	-1.655	-.335
Asymp. Sig. (2-tailed)	.042	.089	.737
<b>Exact Sig. (2-tailed)</b>	<b>.042</b>	<b>.098</b>	<b>.739</b>

**Tab. 06:** Testergebnis ACTS „Benefit“ nach 4, 8 und 12 Wochen Behandlung

#### Rate der symptomatischen VTE-Rezidive innerhalb von 3 Monaten

VTE/LAE-Rezidive traten ohne signifikante Gruppenunterschiede innerhalb von 3 Monaten bei insgesamt 7 Patienten auf (Rivaroxaban-Arm: 3 vs. Standard-Arm: 4). Davon verliefen insgesamt 4 Fälle symptomatisch (Rivaroxaban-Arm 1 vs. Standard-Arm 3).

#### Beurteilung der Lebensqualität gemessen mit Spitzer-Index und TSQM II, Korrelation von ACTS, Spitzer-Index und TSQM II im Verlauf von 12 Wochen

Die Beurteilung der Lebensqualität gemessen mittels Spitzer-Index zeigte sowohl beim Screening, als auch in den Wochen 4 und 12 nach Behandlungsbeginn keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

*Aufgrund geringer Fallzahlen und mangelhafter Dokumentation ließ sich die Lebensqualität nach TSQM II nicht valide auswerten. Gleiches gilt für die Korrelation von ACTS, Spitzer-Index und TSQM II im Verlauf von 12 Wochen.*

Sponsor: AIO-Studien-gGmbH	(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)
Prüfpräparat: Xarelto®	
Wirkstoff: Rivaroxaban	
Zulassungsinhaber: Bayer AG	
<u>Subgruppenanalyse im Hinblick auf LAE-, VTE-Rezidive und Blutungen (schwere + klinisch-relevante nicht-schwere + leichte Blutungen) übereinstimmend zu den Stratifizierungsmerkmalen.</u>	
<i>Explorative Subgruppenanalysen wurden wegen geringer Fallzahlen und der damit verbundenen limitierten Aussagekraft nicht durchgeführt.</i>	
<u>Rate an Herzinfarkten und ischämischen Schlaganfällen</u>	
Während der Studie traten im Verlauf von 24 Wochen keine Herzinfarkte auf. Ischämische Schlaganfälle traten bei insgesamt 2 Patienten im Verlauf von 24 Wochen auf (Rivaroxaban-Arm: 2 vs. Standard-Arm: 0).	
<u>Gesamtmortalität 3 und 6 Monate nach Randomisierung</u>	
<i>Die Mortalitätsrate nach 3 Monaten war aufgrund von Dokumentationsmängeln nicht valide auswertbar.</i> Die Mortalitätsrate 6 Monaten nach Randomisierung zeigte keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Rivaroxaban-Arm: 20.5% vs. Standard-Arm: 16.7%, p = 0.561).	
<u>Compliance</u>	
<i>Eine Auswertung der Compliance wurde aufgrund mangelhafter Dokumentation nicht durchgeführt.</i>	
<b>Sicherheitsrelevante Endpunkte</b>	
<u>Rate an klinisch relevanten Blutungen (schwere + klinisch-relevante nicht-schwere Blutungen) innerhalb von 3 Monaten</u>	
Nach 12 Wochen traten klinisch relevante Blutungen (schwere + klinisch-relevante nicht-schwere Blutungen) bei insgesamt 21 Patienten auf (Rivaroxaban-Arm: 13 vs. Standard-Arm: 8).	



<i>Sponsor:</i> AIO-Studien-gGmbH	<i>(Nur zur Verwendung durch nationale Behörden)</i>
<i>Prüfpräparat:</i> Xarelto®	
<i>Wirkstoff:</i> Rivaroxaban	
<i>Zulassungsinhaber:</i> Bayer AG	
<u>Rate an leichten Blutungen innerhalb von 3 Monaten</u>	
Nach 12 Wochen traten leichte Blutungen bei insgesamt 82 Patienten auf (Rivaroxaban-Arm: 56 vs. Standard-Arm: 26).	
<b>Zusammenfassung:</b>	
Die Aussagekraft der gesamten Studie ist aufgrund der geringen Fallstärke bedingt durch eine unzureichende Rekrutierungsrate äußerst limitiert. Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgt lediglich deskriptiv. Trotzdem konnten die Annahmen und Hypothesen zum primären Endpunkt (Behandlungszufriedenheit gemäß ACTS-Score) weitestgehend bestätigt werden. Die Auswertung zahlreicher sekundärer Endpunkte wurde bedauerlicherweise nicht wie geplant durchgeführt. Ursachen hierfür waren geringe Fallzahlen, eine geringe Relevanz der Fragestellungen als auch Dokumentationsmängel und eine damit einhergehende unplausible Datenlage.	

## Referenzen

- [1] Pocock, S.J. and Simon, R. (1975): Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics*. März 1975; 31(1): 103–15.
- [2] EMEA guideline CPMP/EWP/2863/99 "Points to consider on adjustment for baseline covariates. European Medicines Agency, 30 Churchill Place, Canary Wharf, London E14 5EU, United Kingdom.
- [3] Bamber, L., Wang, M.Y., Prins, M.H., Ciniglio, C., Bauersachs, R., Lensing, A.W.A., u. a. (2013): Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of acute symptomatic deep-vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, Oktober 2013; 110(4): 732–41.