



Clinical trial results:

Etude ESPER : Epargne Sanguine au cours de la pose d'une Prothèse de hanche totale grâce à l'Exacyl chez le patient traité par Rivaroxaban
Essai multicentrique thérapeutique contrôlé randomisé en double aveugle évaluant l'efficacité de l'acide tranéxamique versus placebo sur les pertes sanguines péri-opératoire selon deux modes d'administration (standard et prolongé) lors de la réalisation d'une arthroplastie totale de hanche chez des patients bénéficiant d'une prophylaxie anti-thrombotique par un nouvel anti-coagulant oral d'action rapide : le rivaroxaban

Summary

EudraCT number	2015-000107-94
Trial protocol	FR
Global end of trial date	29 August 2017

Results information

Result version number	v1 (current)
This version publication date	06 May 2021
First version publication date	06 May 2021
Summary attachment (see zip file)	Résumé du rapport final (Résumé du rapport final ESPER.pdf)

Trial information

Trial identification

Sponsor protocol code	29BRC15.0005
-----------------------	--------------

Additional study identifiers

ISRCTN number	-
ClinicalTrials.gov id (NCT number)	NCT02403596
WHO universal trial number (UTN)	-

Notes:

Sponsors

Sponsor organisation name	CHRU de Brest
Sponsor organisation address	2 avenue Foch, Brest, France,
Public contact	Arnaud CLAVE, CHRU de Brest, Arnaud CLAVE, CHRU de Brest, aclave06@me.com
Scientific contact	Arnaud CLAVE, CHRU de Brest, Arnaud CLAVE, CHRU de Brest, aclave06@me.com

Notes:

Paediatric regulatory details

Is trial part of an agreed paediatric investigation plan (PIP)	No
Does article 45 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No
Does article 46 of REGULATION (EC) No	No

1901/2006 apply to this trial?

Notes:

Results analysis stage

Analysis stage	Final
Date of interim/final analysis	06 July 2018
Is this the analysis of the primary completion data?	Yes
Primary completion date	29 August 2017
Global end of trial reached?	Yes
Global end of trial date	29 August 2017
Was the trial ended prematurely?	No

Notes:

General information about the trial

Main objective of the trial:

L'objectif principal de l'étude est l'évaluation de l'impact de l'utilisation en post-opératoire de l'acide tranéxamique selon deux modes d'administration (standard ou prolongé) versus placebo sur les pertes sanguines dans la chirurgie prothétique de la hanche.

Protection of trial subjects:

not applicable

Background therapy: -

Evidence for comparator: -

Actual start date of recruitment	04 May 2015
Long term follow-up planned	No
Independent data monitoring committee (IDMC) involvement?	Yes

Notes:

Population of trial subjects

Subjects enrolled per country

Country: Number of subjects enrolled	France: 227
Worldwide total number of subjects	227
EEA total number of subjects	227

Notes:

Subjects enrolled per age group

In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	94
From 65 to 84 years	126

85 years and over	7
-------------------	---

Subject disposition

Recruitment

Recruitment details:

Les inclusions ont débuté en octobre 2015 et se sont achevées en janvier 2017, les chirurgies se sont déroulées entre novembre 2015 et mai 2017, la dernière visite à 3 mois à eu lieu le 29 août 2017. Les patients ont été inclus dans 4 centres de la région Finistère (département 29)

Pre-assignment

Screening details:

Critères d'inclusion:

Patients :

- De plus de 18 ans,
- Opérés pour une arthroplastie totale de hanche, de première intention, non traumatique, programmée
- Acceptant de participer à l'étude
- Affiliés à un régime de protection sociale

Pre-assignment period milestones

Number of subjects started	229 ^[1]
Number of subjects completed	227

Pre-assignment subject non-completion reasons

Reason: Number of subjects	Consent withdrawn by subject: 2
----------------------------	---------------------------------

Notes:

[1] - The number of subjects reported to have started the pre-assignment period are not the same as the worldwide number enrolled in the trial. It is expected that these numbers will be the same.

Justification: two patient withdraw their consent and asked to not keep data.

Period 1

Period 1 title	overall trial (overall period)
Is this the baseline period?	Yes
Allocation method	Randomised - controlled
Blinding used	Double blind
Roles blinded	Subject, Investigator, Monitor, Data analyst, Carer, Assessor

Arms

Are arms mutually exclusive?	Yes
Arm title	Placebo

Arm description:

placebo d'Exacyl® selon le schéma suivant : 1g de placebo d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11

Arm type	Placebo
Investigational medicinal product name	Placbo
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Concentrate for solution for infusion
Routes of administration	Intravenous use

Dosage and administration details:

1g de placebo d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11

Arm title	Exacyl court
-----------	--------------

Arm description:

1 g d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11

Arm type	Experimental
----------	--------------

Investigational medicinal product name	Exacyl
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Solution for injection
Routes of administration	Intravenous use

Dosage and administration details:

1 g d'Exacyl® à H0 (moment de l'incision)

1g d'Exacyl® à H+3 (3 heures après l'incision)

Arm title	Exacyl Long
------------------	-------------

Arm description:

1 g d'Exacyl® en IVL H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g d'Exacyl® à H+7 et H+11

Arm type	Experimental
Investigational medicinal product name	Exacyl
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Solution for injection
Routes of administration	Intravenous use

Dosage and administration details:

1 g d'Exacyl® à H0 (moment de l'incision)

1g d'Exacyl® à H+3 (3 heures après l'incision)

1g d'Exacyl® à H+7 (7 heures après l'incision)

1g d'Exacyl® à H+11 (11 heures après l'incision)

Number of subjects in period 1	Placebo	Exacyl court	Exacyl Long
Started	75	75	77
Completed	70	74	74
Not completed	5	1	3
Consent withdrawn by subject	2	-	-
Protocol deviation	3	1	3

Baseline characteristics

Reporting groups

Reporting group title	Placebo
Reporting group description: placebo d'Exacyl® selon le schéma suivant : 1g de placebo d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11	
Reporting group title	Exacyl court
Reporting group description: 1 g d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11	
Reporting group title	Exacyl Long
Reporting group description: 1 g d'Exacyl® en IVL H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g d'Exacyl® à H+7 et H+11	

Reporting group values	Placebo	Exacyl court	Exacyl Long
Number of subjects	75	75	77
Age categorical Units: Subjects			
Adults (18-64 years)	34	33	27
From 65-84 years	39	39	48
85 years and over	2	3	2
Age continuous Units: years			
arithmetic mean	64.4	65.0	67.1
standard deviation	± 11.64	± 11.99	± 10.59
Gender categorical Units: Subjects			
Female	42	44	43
Male	33	31	34
Missing	0	0	0
Score ASA Units: Subjects			
Score 1	21	18	26
Score 2	37	47	40
Score 3	16	10	8
Missing	1	0	3
Comorbidités Units: Subjects			
Non	64	65	69
Oui	11	10	8
Missing	0	0	0
Taux d'hémoglobine Units: g/dL			
arithmetic mean	14.0	14.0	13.9
standard deviation	± 1.38	± 1.42	± 1.18
Taux d'hématocrite Units: pourcentage			
arithmetic mean	42.3	42.0	41.7

standard deviation	± 3.66	± 3.70	± 3.29
--------------------	--------	--------	--------

Reporting group values	Total		
Number of subjects	227		
Age categorical Units: Subjects			
Adults (18-64 years)	94		
From 65-84 years	126		
85 years and over	7		
Age continuous Units: years arithmetic mean standard deviation	-		
Gender categorical Units: Subjects			
Female	129		
Male	98		
Missing	0		
Score ASA Units: Subjects			
Score 1	65		
Score 2	124		
Score 3	34		
Missing	4		
Comorbidités Units: Subjects			
Non	198		
Oui	29		
Missing	0		
Taux d'hémoglobine Units: g/dL arithmetic mean standard deviation	-		
Taux d'hématocrite Units: pourcentage arithmetic mean standard deviation	-		

End points

End points reporting groups

Reporting group title	Placebo
Reporting group description: placebo d'Exacyl® selon le schéma suivant : 1g de placebo d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11	
Reporting group title	Exacyl court
Reporting group description: 1 g d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11	
Reporting group title	Exacyl Long
Reporting group description: 1 g d'Exacyl® en IVL H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g d'Exacyl® à H+7 et H+11	

Primary: Perte sanguine totale

End point title	Perte sanguine totale ^[1]
End point description: Les pertes sanguines totales en ml de globules rouges (PST) calculées par la formule de Mercuriali en 100% d'hématocrite	
End point type	Primary
End point timeframe: Jour 3	
Notes: [1] - No statistical analyses have been specified for this primary end point. It is expected there is at least one statistical analysis for each primary end point. Justification: Modèle linéaire ajusté sur le centre (effet aléatoire) analyse de supériorité analyse hiérarchique	

End point values	Placebo	Exacyl court	Exacyl Long	
Subject group type	Reporting group	Reporting group	Reporting group	
Number of subjects analysed	70	74	74	
Units: ml				
arithmetic mean (standard deviation)	633.1 (± 371.79)	374.5 (± 259.06)	394.9 (± 213.04)	

Statistical analyses

No statistical analyses for this end point

Adverse events

Adverse events information

Timeframe for reporting adverse events:

Inclusion to Month 3

Assessment type	Systematic
-----------------	------------

Dictionary used

Dictionary name	MedDRA
-----------------	--------

Dictionary version	21.0
--------------------	------

Reporting groups

Reporting group title	Overall study and subject
-----------------------	---------------------------

Reporting group description: -

Serious adverse events	Overall study and subject		
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	29 / 218 (13.30%)		
number of deaths (all causes)	0		
number of deaths resulting from adverse events	0		
Investigations			
Electrocardiogram repolarisation abnormality			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Troponin increased			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) cancer			
subjects affected / exposed	2 / 218 (0.92%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 2		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Injury, poisoning and procedural complications			
procedural complications			

subjects affected / exposed	16 / 218 (7.34%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 16		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Vascular disorders			
Hypotension			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Cardiac disorders			
acute coronary syndrome			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	1 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Atrial flutter			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Atrial thrombosis			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Cardiac failure			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Surgical and medical procedures			
Hip arthroplasty			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia postoperative			

subjects affected / exposed	15 / 218 (6.88%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 15		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
General disorders and administration site conditions			
Malaise, pyrexia			
subjects affected / exposed	3 / 218 (1.38%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 3		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Chronic obstructive pulmonary disease			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		
Psychiatric disorders			
Disorientation			
subjects affected / exposed	1 / 218 (0.46%)		
occurrences causally related to treatment / all	0 / 1		
deaths causally related to treatment / all	0 / 0		

Frequency threshold for reporting non-serious adverse events: 0 %

Non-serious adverse events	Overall study and subject		
Total subjects affected by non-serious adverse events			
subjects affected / exposed	159 / 218 (72.94%)		
Vascular disorders			
HAEMATOMA, HYPERTENSION, HYPOTENSION, WOUND			
HAEMATOMA			
subjects affected / exposed	9 / 218 (4.13%)		
occurrences (all)	9		
General disorders and administration site conditions			
malaise			
subjects affected / exposed	10 / 218 (4.59%)		
occurrences (all)	10		
general disorder			

subjects affected / exposed occurrences (all)	14 / 218 (6.42%) 14		
Immune system disorders Immune system disorders subjects affected / exposed occurrences (all)	3 / 218 (1.38%) 3		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders COPD, DYSPNEA, SINUSITE subjects affected / exposed occurrences (all)	3 / 218 (1.38%) 3		
Psychiatric disorders ANXIETY, DISORIENTATION subjects affected / exposed occurrences (all)	6 / 218 (2.75%) 6		
Investigations TROPONIN INCREASED subjects affected / exposed occurrences (all)	32 / 218 (14.68%) 32		
Injury, poisoning and procedural complications post procedural complication subjects affected / exposed occurrences (all)	51 / 218 (23.39%) 54		
Cardiac disorders Cardiac disorder subjects affected / exposed occurrences (all)	7 / 218 (3.21%) 7		
Nervous system disorders Nervous system disorders subjects affected / exposed occurrences (all)	17 / 218 (7.80%) 17		
Blood and lymphatic system disorders Anaemia postoperative subjects affected / exposed occurrences (all) Anemia, THROMBOCYTOPENIA subjects affected / exposed occurrences (all)	86 / 218 (39.45%) 86 3 / 218 (1.38%) 3		

<p>Eye disorders</p> <p>Eye disorders</p> <p>subjects affected / exposed</p> <p>occurrences (all)</p>	<p>3 / 218 (1.38%)</p> <p>3</p>		
<p>Gastrointestinal disorders</p> <p>Gastrointestinal disorders</p> <p>subjects affected / exposed</p> <p>occurrences (all)</p>	<p>19 / 218 (8.72%)</p> <p>20</p>		
<p>Skin and subcutaneous tissue disorders</p> <p>ERYTHEMA, RASH</p> <p>subjects affected / exposed</p> <p>occurrences (all)</p>	<p>4 / 218 (1.83%)</p> <p>4</p>		
<p>Renal and urinary disorders</p> <p>Renal and urinary disorders</p> <p>subjects affected / exposed</p> <p>occurrences (all)</p>	<p>7 / 218 (3.21%)</p> <p>7</p>		
<p>Musculoskeletal and connective tissue disorders</p> <p>Musculoskeletal and connective tissue disorders</p> <p>subjects affected / exposed</p> <p>occurrences (all)</p>	<p>24 / 218 (11.01%)</p> <p>25</p>		
<p>Infections and infestations</p> <p>INFLUENZA, URINARY TRACT INFECTION</p> <p>subjects affected / exposed</p> <p>occurrences (all)</p>	<p>6 / 218 (2.75%)</p> <p>6</p>		

More information

Substantial protocol amendments (globally)

Were there any global substantial amendments to the protocol? Yes

Date	Amendment
28 August 2015	<p>1. Nous souhaitons modifier le délai de recueil des critères de jugement principal et secondaires afin de prendre en compte le temps réel moyen d'hospitalisation des patients. Dans la pratique courante, il est rare que les patients restent hospitalisés jusqu'à J5. En effet, la sortie se passe le plus souvent à J3. Aussi, afin de respecter les procédures réalisées en pratique courante et de recueillir le critère de jugement principal à la même date pour tous les patients, le recueil de données et les examens prévus initialement à J5 seront réalisés à J3. Cette modification nécessite :</p> <ul style="list-style-type: none">- La modification du critère de jugement principal- La modification des critères de jugement secondaires- La modification du calendrier protocolaire- La modification des paramètres d'évaluation de l'efficacité- La modification des paramètres d'évaluation de la sécurité <p>2. Modification d'un critère d'inclusion : Suppression du terme 'non cimentée' concernant le critère d'inclusion suivant : Patients opérés pour une arthroplastie totale de hanche, non cimentée, de première intention, non traumatique, programmée. Par conséquent, tous les patients de plus de 18 ans devant bénéficier d'une arthroplastie totale de hanche de première intention, cimentée, et bénéficiant d'une prophylaxie antithrombotique par Rivaroxaban se verront proposer de participer à l'essai. La modification de ce critère n'aura pas d'impact sur les risques encourus par les patients ni sur la qualité des données de l'étude.</p> <p>3. Précision d'un critère de non inclusion : Initialement nous avons noté que les patients ayant présenté un Infarctus du myocarde (IDM) ne pourront pas être inclus. Nous pensions sans l'avoir précisé que comme l'IDM est un syndrome coronarien aigu (SCA), cela excluait également les SCA. Or, si l'IDM est bien un SCA, le SCA n'atteint pas toujours le stade de l'IDM. Le SCA étant également une contre-indication à la mise en place des traitements prévus dans le protocole, nous souh</p>
03 June 2016	<p>Modification et mise à jour de la définition d'une hémorragie majeure (critère de jugement secondaire, événement adjudiqué), selon le contexte de l'étude (opération chirurgicale orthopédique) article de S. SCHULMAN, Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patient, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 202-204.</p>
30 November 2016	<p>Afin de répondre aux hypothèses du protocole, et avec une puissance nominale de 90%, 207 patients évalués sont requis dans l'essai. Aussi, le nombre de patients non évalués avait été prévu autour de 5% (soit 12 patients supplémentaires, ce qui fait un total de 219 patients inclus, 73 par groupe) mais il est en réalité de l'ordre de 10% à ce jour. Le nombre de sujets à inclure doit donc être revu à la hausse, soit 231 patients au total (77 patients par groupe).</p>

Notes:

Interruptions (globally)

Were there any global interruptions to the trial? No

Limitations and caveats

None reported