

Een prospectieve, open-label, actief gecontroleerde studie ter evaluatie van de farmacokinetiek, farmacodynamiek, veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban voor tromboprofylaxe bij pediatrische proefpersonen van 2 tot 8 jaar na de Fontan-procedure

Gepubliceerd: 12-10-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Ondanks voortdurende verbeteringen in de medische behandeling van pediatrische patiënten met CHD blijft het risico op trombotische voorvallen een ernstige complicatie voor pediatrische patiënten na een Fontan-operatie. Het National Heart, Lung and...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46927

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Preventie van bloedstolsels bij kinderen (2 tot 8j) na Fontan-operatie

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

enkelkamerhart, univentriculaire circulatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedstolsels, Fontan, Pediatrisch, Rivaroxaban

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A

Typeren van het FK-profiel (farmacokinetiek) met enkelvoudige en meervoudige doses en van het FK/FD-profiel (farmacodynamiek) na een orale therapie met rivaroxaban die werd toegediend aan pediatrische proefpersonen van 2 tot 8 jaar met een enkelkamerhart die de Fontan-procedure hebben afgerond binnen de 4 maanden voorafgaand aan de opname.

Deel B

Evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban, tweemaal daags toegediend (blootstelling stemt overeen met rivaroxaban 10 mg eenmaal daags bij volwassenen), vergeleken met acetylsalicylzuur (ASA), eenmaal daags toegediend (ongeveer 5 mg/kg), voor tromboprofylaxe bij pediatrische proefpersonen van 2 tot 8 jaar met een enkelkamerhart die de Fontan-procedure hebben afgerond binnen de 4 maanden voorafgaand aan de opname.

Secundaire uitkomstmaten

Deel A

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met

rivaroxaban.

Deel B

Verder typeren van het FK- en FK-/FD-profiel van rivaroxaban.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rivaroxaban (JNJ-39039039; BAY 59-7939) is een oraal anticoagulans. Het werkingsmechanisme van rivaroxaban bestaat erin om factor Xa (FXa), die een centrale rol speelt in de bloedstollingscascade door trombinevorming te mediëren, selectief en rechtstreeks te remmen.

Rivaroxaban wordt verkocht onder de handelsnaam XARELTO® en werd wereldwijd goedgekeurd voor de behandeling van verschillende trombosegedieerde aandoeningen.

Trombose blijft een ernstige complicatie voor patiënten met een enkelkamerhart na een Fontan-operatie. De werkelijke frequentie van trombotische voorvallen is echter niet goed gekend. Verschillende studies hebben berekend dat de prevalentie van trombotische voorvallen na een Fontan-operatie schommelt tussen 17% en 33%, met een gemelde mortaliteit van 25% door een trombo-embolie na de Fontan-operatie. Het risico op trombotische complicaties ligt hoger binnen de 6 maanden na de Fontan-operatie en daalt tijdens de eerste 2,5 jaar daarna, maar verdwijnt niet.

Doel van het onderzoek

Ondanks voortdurende verbeteringen in de medische behandeling van pediatrische patiënten met CHD blijft het risico op trombotische voorvallen een ernstige complicatie voor pediatrische patiënten na een Fontan-operatie.

Het National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) heeft in 2012 een werkgroep bijeengeroepen om de problemen in verband met trombose bij kinderen met CHD te onderzoeken. Het rapport van de werkgroep bepaalde dat patiënten met een enkelkamerhart prioritair waren en vestigde er bovendien de aandacht op dat studies naar tromboprofylaxe bij deze patiëntenpopulatie zowel voor als na een Fontan-operatie een topprioriteit op het vlak van research waren. Daarom is er een belangrijke onbeantwoorde medische behoefte aan bijkomende therapieën met goed gecontroleerde studies op basis waarvan behandelingsbeslissingen voor tromboprofylaxe bij kinderen na een Fontan-operatie moeten worden genomen. Er is tot op heden slechts 1 prospectieve studie naar anticoagulatieprofylaxe uitgevoerd bij patiënten die een Fontan-operatie hebben ondergaan, waaraan 111 pediatrische proefpersonen hebben deelgenomen die gedurende 2 jaar

gerandomiseerd waren naar een behandeling met ASA of heparine/warfarine. De studie heeft het beoogde doel van 242 gerekruteerde proefpersonen niet bereikt. Trombotische voorvallen (veneuze en arteriële) waren de primaire eindpunten in de studie. Uit de resultaten bleek dat de incidentie van VTE in de eerste 6 maanden een piek bereikte. Er was ook geen significant verschil in de percentages voorvallen tussen de behandelingsgroepen met trombose die optrad bij 21% van de met ASA behandelde proefpersonen en 24% van de met warfarine behandelde proefpersonen. Uit de studie bleek geen verschil in risico op trombose tussen de proefpersonen die gerandomiseerd waren naar warfarine bij het studie-eindpunt na 2 jaar. Alle trombotische voorvallen in de studie waren veneus (en dus niet arterieel). Hoewel er geen verschil was tussen warfarine en ASA, ondersteunt het percentage voorvallen de beslissing om een vergelijkingsmiddel op te nemen waarvoor er een waargenomen tegengewicht is. Tot op heden bestaat er geen consensus in de literatuur of de klinische standaardpraktijk wat betreft de optimale soort of duur van een antitrombotische therapie voor tromboprofylaxe na een Fontan-operatie. Veel gegevens voor aanbevelingen bij pediatrische patiënten worden trouwens ook nog altijd geëxtrapoleerd uit gegevens van volwassenen. De huidige richtlijnen bevelen het gebruik van ASA of ongefractioneerde heparine gevolgd door een vitamine K-antagonist (VKA) aan voor tromboprofylaxe bij pediatrische proefpersonen na een Fontan-operatie. Het doel van deze studie is informatie verstrekken over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van rivaroxaban, een orale anticoagulans, vergeleken met ASA, een bloedplaatjesaggregatieremmer, bij deze populatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, open-label, actief gecontroleerde, multicentrische studie ter evaluatie van het FK- en FK-/FD-profiel, de veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban voor tromboprofylaxe bij pediatrische proefpersonen van 2 tot 8 jaar met een enkelkamerhart die de Fontan-procedure hebben afgerond binnen de 4 maanden voorafgaand aan de opname.

Deze studie bestaat uit 2 delen:

* Deel A: Dit is het 12 maanden durende, niet-gerandomiseerde, open-label gedeelte van de studie, met een 12 dagen durende aanvankelijke FK-, FD- en veiligheidsbeoordelingsperiode. Een interne gegevensbeoordelingscommissie (Data Review Committee - DRC) zal tegen dag 12 de FK van rivaroxaban met enkel- en meervoudige doses, FD, en de aanvankelijke veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens die beschikbaar zijn van elke proefpersoon beoordelen, voordat de proefpersoon de studie verderzet om de geplande 12 maanden met een open-label behandeling met rivaroxaban van deel A af te ronden. Proefpersonen in deel A zullen niet deelnemen in deel B.

De randomisatie in deel B van deze studie zal aanvangen zodra de gecumuleerde gegevens van de aanvankelijke FK-, FD- en veiligheidsbeoordelingsperiode in deel A als aanvaardbaar worden beschouwd door de onafhankelijke veiligheidscommissie (Independent Data Monitoring Committee - IDMC).

* Deel B: Dit is het gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde

gedeelte van de studie dat de veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban in vergelijking met ASA zal beoordelen voor tromboprofylaxe gedurende 12 maanden. Van de proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar rivaroxaban zullen ook de FK en FD beoordeeld worden.

Proefpersonen die deelnemen in deel A

Deel A van de studie zal bestaan uit een maximaal 21 dagen durende screeningsperiode, een 12 dagen durende aanvankelijke FK-, FD- en veiligheidsbeoordelingsperiode, een 12 maanden durende open-label behandelingsperiode en contact voor follow-up na 30 dagen (telefonisch contact). Ongeveer 10 pediatrische proefpersonen zullen in deel A worden opgenomen.

De geïnformeerde toestemming van de ouders/instemming van het kind (naargelang van het geval, doorgaans *7 jaar of zoals bepaald door de plaatselijke regelgeving) moet worden verkregen voordat er procedures worden uitgevoerd die specifiek zijn voor de studie. De screeningsbeoordelingen zullen worden uitgevoerd na de Fontan-procedure en tot maximaal 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis rivaroxaban. Tijdens de screeningsperiode zal er voor de baseline laboratoriumbloedonderzoek worden uitgevoerd en ook een transthoracaal echocardiogram zal worden genomen om trombose uit te sluiten.

Laboratoriumparameters die werden verkregen als onderdeel van de standaardzorg na een operatie kunnen voor de screening worden gebruikt als ze werden afgenomen binnen de 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis rivaroxaban. De recentste klinische laboratoriumresultaten na de Fontan-procedure zullen voor de screening worden gebruikt als er meerdere laboratoriumresultaten zijn. Proefpersonen die niet aan alle inschrijvingscriteria voor de studie voldoen, kunnen 1 keer opnieuw worden gescreend zolang de inschrijving maar valt binnen de 4 maanden na hun Fontan-procedure. Proefpersonen die opnieuw worden gescreend, krijgen een nieuw proefpersoonnummer, moeten weer het proces van geïnformeerde toestemming doorlopen en starten opnieuw met een nieuwe screeningsfase.

Proefpersonen die voldoen aan alle inclusiecriteria en aan geen enkel exclusie criterium zullen worden ingeschreven en krijgen op dag 1 (in het centrum) de eerste dosis rivaroxaban orale suspensie. Rivaroxaban wordt 12 dagen (+9 dagen) lang tweemaal daags gegeven. De stalen voor farmacokinetiek en FD worden op dag 1 en dag 4 (+2 dagen) na de toediening van rivaroxaban afgenomen. Een interne DRC zal, voordat de proefpersoon terugkeert voor dag 12, de FK, FD en de veiligheidsgegevens die beschikbaar zijn van elke proefpersoon beoordelen, voordat de proefpersoon de studie verderzet om de geplande 12 maanden met een open-label behandeling met rivaroxaban af te ronden. Bij de proefpersonen die verder mogen gaan met de 12 maanden durende behandeling zullen ook stalen voor FK en FD worden afgenomen in maand 3 en maand 12. Tijdens de studie zullen de veiligheid en werkzaamheid worden geëvalueerd. De beoordelingscriteria zullen beschreven worden in het DRC-handvest.

De randomisatie in deel B van deze studie zal aanvangen zodra de gecumuleerde gegevens van de aanvankelijke FK-, FD- en veiligheidsbeoordelingsperiode in deel A als aanvaardbaar worden beschouwd door de IDMC. De beslissingsboom van

de aanvaardbaarheidscriteria voor de blootstelling aan rivaroxaban zal beschreven worden in het IDMC-handvest.

Proefpersonen die deelnemen in deel B

Voor proefpersonen die gerandomiseerd zijn in deel B zal er een screeningsperiode van maximaal 21 dagen, een 12 maanden durende open-label behandelingsperiode en een contact voor follow-up na 30 dagen (telefonisch contact) zijn. Ongeveer 90 proefpersonen die voldoen aan alle inclusiecriteria en aan geen enkel exclusie criterium zullen willekeurig worden toegewezen in een verhouding van 2:1 om 12 maanden lang rivaroxaban orale suspensie en ASA te krijgen.

De geïnformeerde toestemming van de ouders/instemming van het kind (naargelang van het geval, doorgaans ≥ 7 jaar of zoals bepaald door de plaatselijke regelgeving) moet worden verkregen voordat er procedures worden uitgevoerd die specifiek zijn voor de studie. De proefpersonen zullen dezelfde screeningsevaluaties ondergaan als in deel A. Geschikte proefpersonen zullen op dag 1 worden opgenomen en gerandomiseerd, en krijgen tijdens dit bezoek hun eerste dosis studiegeneesmiddel in het centrum. Stalen voor farmacokinetiek en FD zullen worden verkregen op dag 1, in maand 3 en maand 12 voor proefpersonen die enkel gerandomiseerd zijn naar rivaroxaban. Tijdens de studie zullen de veiligheid en werkzaamheid voor alle proefpersonen worden geëvalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Patienten worden behandeld met Open-label Rivaroxaban BID, dosis equivalent aan 1x10mg per dag bij volwassenen. Deel B: 2/3 van de patienten worden behandeld met Open-label Rivaroxaban BID, dosis equivalent aan 1x10mg per dag bij volwassenen. 1/3 van de patienten worden behandeld met Open-label Aspirine (5mg/kg, QD)

Inschatting van belasting en risico

Voor bijwerkingen van Rivaroxaban en ASA verwijs ik naar het geïnformeerd toestemmingsformulier (bijlage C).

Voor bijwerkingen van tests:

*Bloedafname: Bij bloedafname kan er een bloeditstorting ontstaan op de plek waar de naald in de huid gaat. Iemand kan flauwvallen bij het afnemen van bloed en in zeldzame gevallen kan er een infectie optreden.

*ECG: Er is doorgaans geen risico verbonden aan het ondergaan van een echo. De plakkertjes die worden gebruikt tijdens de procedure kunnen aan de huid trekken, of roodheid of jeuk veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Jongens of meisjes van 2 tot 8 jaar met een enkelkamerhart die de aanvankelijke Fontan-procedure hebben afgerond binnen de 4 maanden voorafgaand aan de opname
2. Door de arts-onderzoeker beschouwd als klinisch stabiel en in staat om orale of enterale toediening van een suspensieformulering en orale/enterale voeding te verdragen
3. Bevredigende aanvankelijke transthoracale echocardiografische screening na de Fontan-procedure zoals bepaald in het onderzoeksprotocol voor echocardiografisch onderzoek na de Fontan-procedure
4. De ouder/wettelijke vertegenwoordiger moet een geïnformeerd toestemmingsformulier (informed consent form - ICF) ondertekenen en de toestemming van het kind wordt ook gegeven, indien van toepassing, volgens de plaatselijke vereisten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van trombose, met inbegrip van asymptomatische trombose zoals bevestigd door het transthoracale echocardiogram na de Fontan-procedure, of andere beeldvormingstechnieken, tijdens de screeningsperiode van de studie
2. Voorgeschiedenis van gastrointestinale ziekte of ingreep geassocieerd met klinisch relevante verstoorde absorptie
3. Voorgeschiedenis van of tekenen/symptomen die wijzen op eiwitverliezende enteropathie
4. Actieve bloeding of hoog risico op bloedingen waardoor een antiplaatjes- of antistollingstherapie gecontra-indiceerd is, met inbegrip van een voorgeschiedenis van intracraniale bloeding
5. Een andere indicatie voor antistollings- of antiplaatjestherapie dan voor de huidige studie
6. Langdurig gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID*s)
7. Bloedplaatjestelling $<50 \times 10^9/l$ bij de screening
8. Creatinineklaring (CrCl) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
9. Bekende klinisch significante leverziekte (bv. cirrose, acute hepatitis, chronische actieve hepatitis of alanineaminotransferase (ALAT) $>3 \times$ bovengrens van het normale (upper limit of normal - ULN) met gelijktijdige totale bilirubine $>1,5 \times$ ULN met directe bilirubine $>20\%$ van het totaal bij screening)
10. Bekende contra-indicatie voor ASA (enkel proefpersonen die deelnemen in deel B)
11. Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor rivaroxaban of voor de hulpstoffen ervan
12. Niet in staat om medewerking te verlenen aan de studieprocedures
13. Gecombineerd gebruik van P-glycoproteïne (P-gp) en krachtige CYP3A4-remmers (cytochroom P450 3A4) (zoals, maar niet beperkt tot ketoconazol, telithromycine of proteaseremmers) binnen de 4 dagen voorafgaand aan de opname, of gepland gebruik tijdens de studie. Gebruik van itraconazol binnen de 7 dagen voorafgaand aan de opname of gepland gebruik tijdens de studie.
14. Gecombineerd gebruik van P-gp en krachtige CYP3A4-inductoren (zoals, maar niet beperkt tot rifampine/rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine of sint-janskruid) binnen de 2 weken voorafgaand aan de opname, of gepland gebruik tijdens de studie.
15. Gepland gebruik van geneesmiddelen die matige CYP3A4-remmers (zoals erythromycine) zijn, enkel tijdens de aanvankelijke FK-, FD- en veiligheidsbeoordelingsperiode van deel A
16. Deelname aan een klinische studie met een experimenteel geneesmiddel of medisch hulpmiddel binnen de 30 dagen voorafgaand aan de opname
17. Elke aandoening waarvoor, naar de mening van de arts-onderzoeker, een deelname niet in het beste belang zou zijn van de proefpersoon (het welzijn kan bv. in gevaar worden gebracht) of die de in het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen verhinderen, beperken of verstoren
18. Familielid van een medewerker van de arts-onderzoeker of het studiecentrum, met directe betrokkenheid bij de voorgestelde studie of andere studies onder leiding van die arts-onderzoeker of dat studiecentrum

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-10-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ASA
Generieke naam:	Acetylsalicylzuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xarelto
Generieke naam:	Rivaroxaban
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2020
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

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-0202610-7-NL
CCMO	NL58318.078.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	16-07-2020
Datum resultaten gemeld:	28-06-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

25-04-2021

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File