

Multicenter, open-label, actief-gecontroleerde, gerandomiseerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban te evalueren met aangepaste leeftijd -en lichaamsgewicht dosering in vergelijking met de standaard zorg bij kinderen met acute veneuze trombo-embolie

Gepubliceerd: 02-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel is het vaststellen van de incidentie van recidiverende symptomatische veneuze trombo-embolie. Het secundaire doel is het vaststellen van de incidentie van symptomatisch terugkerende trombo-embolie en asymptomatische verergering van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47378

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EINSTEIN Junior fase III

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloedstolsel, trombose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pediatrische studie, rivaroxaban, veneuze trombose, werkzaamheid en veiligheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het vaststellen van de incidentie van recidiverende symptomatische veneuze trombo-embolie

Secundaire uitkomstmaten

- Het vaststellen van de incidentie van symptomatisch terugkerende trombo-embolie en asymptomatische verergering van de trombo-embolie bij herhaling van de beeldvorming
- Het vaststellen van ernstige bloedingen en klinisch-relevante niet-ernstige bloedingen
- Het vaststellen van het farmacokinetische en farmacodynamische profiel van behandeling met rivaroxaban.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling met heparines en vitamine K antagonisten heeft verscheidene nadelen. Voor heparines zijn dit onder andere de intraveneuze of subcutane injecties en monitoren van de geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT). Voor vitamine K antagonisten is dit een trage 'mode of action', een nauw therapeutisch venster waarvoor frequente INR monitoring nodig is, met daaropvolgende aanpassingen (veroorzaakt door interacties met voeding en geneesmiddelen). Een oraal anticoagulantium waarbij geen monitoren van het effect nodig is, met een snelle werking en een goede voordeel/risico ratio is daarom met name interessant voor kinderen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het vaststellen van de incidentie van recidiverende symptomatische veneuze trombo-embolie.

Het secundaire doel is het vaststellen van de incidentie van symptomatisch terugkerende trombo-embolie en asymptomatische verergering van de trombo-embolie bij herhaling van de beeldvorming.

Het belangrijkste veiligheidsdoel is het vaststellen van ernstige bloedingen en klinisch-relevante niet-ernstige bloedingen.

Een ander doel is het vaststellen van het farmacokinetische en farmacodynamische profiel van behandeling met rivaroxaban.

Onderzoeksopzet

Multicenter, open-label, actief-gecontroleerde, gerandomiseerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban te evalueren met aangepaste leeftijd- en lichaamsgewicht dosering in vergelijking met de standaard zorg bij kinderen met acute veneuze trombo-embolie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie in twee armen: 1. Rivaroxaban (suspensie) éénmaal, tweemaal of driemaal daags (afhankelijk van het gewicht) gedurende minimaal 3 maanden tot maximaal 12 maanden (voor katheter gerelateerde trombose geldt: minimale behandelduur van 1 maand tot maximal 3 maanden) 2. Standaardbehandeling, in Nederland bestaande uit VKA (tabletten) of LMWH/fondaparinux (injecties) gedurende minimaal 3 maanden. Kinderen in de leeftijd van 0 maanden tot 6 jaar krijgen de rivaroxaban suspensie voorgeschreven, kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar kunnen kiezen tussen de rivaroxaban tabletten of de

suspensie, kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar krijgen rivaroxaban tabletten voorgeschreven. Protocol V3.0: alle kinderen krijgen het rivaroxaban drankje; de tabletten worden niet meer gebruikt (voldoende data). Protocol V4.0: alle kinderen krijgen het rivaroxaban drankje; de tabletten worden niet meer gebruikt (voldoende data). Protocol V5.0: alle kinderen krijgen het rivaroxaban drankje; de tabletten worden niet meer gebruikt (voldoende data).

Inschatting van belasting en risico

De studie heeft 5 tot 8 geplande bezoeken, afhankelijk van de studieduur. Patienten gerandomiseerd in de rivaroxaban-arm, die driemaal daags een dosering krijgen, komen één keer extra naar het ziekenhuis (bezoek 1a).

Aan het einde van de eerste behandelingsperiode van 3 maanden wordt besloten de behandeling te stoppen of de behandeling te verlengen met een extra periode van 3 maanden (voor patiënten met catheter gerelateerde trombose geldt dat dit na een maand wordt besloten met een verlenging van steeds een maand). De noodzaak om de behandeling te verlengen met maximaal 9 maanden (3 maanden in geval van catheter gerelateerde trombose) zal na iedere periode van 3 maanden (1 maand in geval van catheter gerelateerde trombose) worden beoordeeld.

Ongeacht de duur van de studie (3, 6, 9 of 12 maanden) zal na beëindiging van de medicatie de patiënt 1 maand worden opgevolgd. Als het kind wordt behandeld met rivaroxaban, worden er 4 bloedmonsters (12 kg of zwaarder) of 6 bloedmonsters (lichter dan 12 kg) genomen voor de PK / PD evaluatie en indien het kind wordt behandeld met VKA, zal er minstens elke 2 weken een bloedmonster worden afgenomen voor de monitoring van de INR.

Diagnostische beeldvorming zal worden uitgevoerd bij aanvang en indien klinisch haalbaar worden herhaald aan het einde van de initiële behandelingsperiode van 3 maanden (1 maand voor kinderen met catheter gerelateerde trombose).

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Kinderen van 0 maanden tot 18 jaar met een bevestigde veneuze trombo-embolie welke initiële behandeling met therapeutische doseringen van UFH, LMWH of fondaparinux hebben ontvangen en minstens 90 dagen antistollingstherapie nodig hebben.

Echter, voor kinderen 0 maanden tot 2 jaar met catheter gerelateerde trombose geldt dat zij minstens 30 dagen antistollingstherapie nodig hebben. ;Voor kinderen jonger dan 6 maanden:

- Zwangerschapsduur bij de geboorte van tenminste 37 weken.
 - Voeding dient ten minste 10 dagen via de mond, neus of maag te zijn toegediend.
 - Lichaamsgewicht >2600 g.;
2. Informed consent verstrekt en indien van toepassing, toestemming door het kind.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve bloeding of risico op bloedingen, die een contra-indicatie zijn voor antistollingstherapie.;
2. Een berekende glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30

ml/min/1.73m²;3. Leveraandoeningen, gepaard gaande met ofwel verminderde coagulopathie wat leidt tot een klinisch significant verhoogd bloedingsrisico, ofwel ALT > 5x de hoogste normaalwaarde of totaal bilirubine > 2x de hoogste normaalwaarde met direct bilirubine > 20% van het totaal.;4. Bloedplaatjes < 50 x 10E9/l;5. Aanhoudende ongecontroleerde hypertensive, gedefinieerd als systolische en/of diastolische bloeddruk > 95e leeftijdpercentiel ;6. Levensverwachting < 3 maanden;7. Gelijktijdig gebruik van sterke remmers van zowel cytochrome P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) als Pglycoproteine (P-gp), inclusief maar niet beperkt tot alle HIV protease remmers en de volgende anti-schimmel middelen: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol als ze systemisch gebruikt worden (flucanazol is toegestaan). ;8. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren, inclusief maar niet beperkt tot rifampicine, rifabutine, fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine.;9. Mogelijkheid om kinderen te krijgen zonder gebruik van afdoende anticonceptie, zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-12-2014
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xarelto
Generieke naam:	rivaroxaban

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-07-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
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	EUCTR2014-000565-47-NL
CCMO	NL49368.078.14