

Samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek

Een onderzoek van de effecten van rivaroxaban bij kinderen met aangeboren hartaandoeningen na een Fontan-operatie (hartoperatie)

Hartelijk dank!

De opdrachtgever (Janssen Research & Development, LLC, onderdeel van de Janssen farmaceutische bedrijvengroep van Johnson & Johnson) wil iedereen bedanken die heeft deelgenomen aan dit klinisch onderzoek met rivaroxaban.

U heeft onze onderzoekers geholpen meer inzicht te krijgen in de effecten van rivaroxaban bij kinderen na een hartoperatie die de Fontan-operatie wordt genoemd.

Deze samenvatting is geschreven voor de ouders en verzorgers van de deelnemers aan dit onderzoek in een taal die duidelijk en gemakkelijk te begrijpen is. Het is belangrijk om te weten dat deze samenvatting alleen de resultaten van één enkel onderzoek weergeeft en dat andere onderzoeken andere resultaten kunnen hebben. De reden hiervoor is dat onderzoekers en gezondheidsautoriteiten de resultaten van vele onderzoeken moeten bekijken om beter te begrijpen of een onderzoeksbehandeling een voordeel op de oplevert voor de gezondheid en om meer inzicht te krijgen in de veiligheid van de onderzoeksbehandeling waarvoor het bedoeld is.

Het is belangrijk dat u geen beslissing neemt over de behandeling van uw kind op basis van de resultaten van dit onderzoek. Praat altijd met een arts voordat u de behandelingen/ medicijnen van uw kind wijzigt of stopzet, of als u vragen heeft over deze onderzoeksresultaten. Niets in deze samenvatting mag worden gezien als productinformatie of medisch advies, en er mogen geen conclusies worden getrokken over producten, behandelingen of behandelingsopties op basis van deze samenvatting.

Het laatste deel van deze samenvatting bevat meer administratieve gegevens over dit onderzoek.

Inhoudsopgave

Samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek.....	1
WAT WAS HET DOEL VAN DIT ONDERZOEK?	2
WAAR EN WANNEER WERD DIT ONDERZOEK UITGEVOERD?	4
WIE NAM DEEL AAN HET ONDERZOEK?	4
WAT GEBEURDE ER TIJDENS DIT ONDERZOEK?.....	5
WAT WAREN DE BELANGRIJKSTE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?	7
WAT WAREN DE ANDERE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?	8
WELKE MOGELIJKE BIJWERKINGEN WERDEN TIJDENS DIT ONDERZOEK WAARGENOMEN?	9
IN WELKE MATE WAS DIT ONDERZOEK NUTTIG?	10
WAAR KAN IK MEER INFORMATIE OVER DIT ONDERZOEK VINDEN?	10

WAT WAS HET DOEL VAN DIT ONDERZOEK?

De Fontan-operatie is een soort hartoperatie die kan worden uitgevoerd om kinderen te behandelen die met bepaalde hartafwijkingen geboren zijn. Kinderen kunnen bloedstolsels krijgen nadat zij de Fontan-operatie hebben ondergaan. Daarom kunnen zij antistollingsmedicijnen (ook wel 'bloedverdunners' genoemd) voorgeschreven krijgen om te voorkomen dat deze bloedstolsels ontstaan. Bloedverdunners kunnen ook bloedingen veroorzaken.

Rivaroxaban is een soort bloedverdunner. Rivaroxaban wordt al gebruikt bij volwassenen en het gebruik bij kinderen wordt momenteel onderzocht. In dit onderzoek werd rivaroxaban onderzocht op het voorkomen van bloedstolsels bij kinderen die een Fontan-operatie hebben ondergaan. Er wordt onderzocht of rivaroxaban als medicijn gebruikt kan worden.

Binnen één onderzoek willen onderzoekers gewoonlijk meerdere vragen beantwoorden. Dit onderzoek werd uitgevoerd in 2 delen, en er waren 4 hoofdvragen:

- In deel A wilden de onderzoekers de volgende vragen beantwoord zien:
 - Hoeveel rivaroxaban kwam er in het bloed van de kinderen als het via de mond werd toegediend?
 - Hoe snel stolde het bloed van de kinderen?

- In deel B was het hoofddoel meer te weten te komen over de mogelijke effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban in vergelijking met aspirine, een andere bloedverdunner. De onderzoekers wilden de volgende vragen beantwoorden :
 - Hoeveel kinderen kregen bloedstolsels na inname van de onderzoeksbehandeling?
 - Hoeveel kinderen hadden ernstige bloedingen na inname van de onderzoeksbehandeling?

In dit onderzoek werden ernstige bloedingen gedefinieerd als bloedingen waarvoor een bloedtransfusie (donorbloed) nodig was, bloedingen in een kritiek deel van het lichaam zoals de hersenen of de wervelkolom, bloedingen die leidden tot een aanzienlijke daling van het hemoglobinegehalte (een eiwit dat in rode bloedcellen voorkomt), of bloedingen die tot de dood leidden.

Aanvullende vragen die de onderzoekers in dit onderzoek wilden beantwoorden:

- Hoeveel kinderen hadden na de onderzoeksbehandeling niet-ernstige bloedingen die toch relevant waren voor de artsen?
- Hoeveel kinderen hadden kleine bloedingen na de onderzoeksbehandeling?
- Hoeveel kinderen hadden medische problemen na de onderzoeksbehandeling?

In dit onderzoek waren niet-ernstige bloedingen die toch relevant waren voor de artsen, bloedingen die contact met een arts vereisten, pijn of ongemak veroorzaakten, het dagelijks leven belemmerden of tot gevolg hadden dat de onderzoeksbehandeling tijdelijk moest worden stopgezet. Een kleine bloeding was elke andere niet-ernstige bloeding.

In deze samenvatting worden alleen de resultaten van de hierboven genoemde vragen besproken. Informatie over andere vragen van de onderzoekers, staat op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden genoemd.

WAAR EN WANNEER WERD DIT ONDERZOEK UITGEVOERD?

Aan deze studie namen 112 kinderen uit 10 landen deel, waarvan 12 kinderen deelnamen aan deel A en 100 aan deel B.



Dit onderzoek is in november 2016 gestart en is in juli 2020 gestopt, dus het gehele onderzoek heeft ongeveer 4 jaar geduurd. Elk kind kon ongeveer 1 jaar aan dit onderzoek deelnemen.

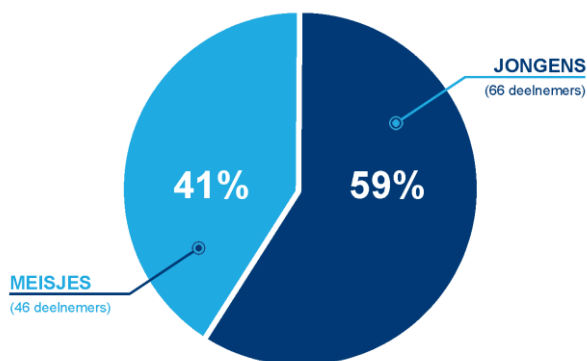
De onderzoekers hebben het onderzoek afgerond zoals gepland. Na afloop van het onderzoek heeft de opdrachtgever de gegevens nagekeken en van de resultaten een rapport gemaakt. Dit is een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dat rapport.

WIE NAM DEEL AAN HET ONDERZOEK?

De onderzoekers vroegen de ouders of verzorgers van kinderen die de Fontan-operatie hadden ondergaan, om hun kind te laten deelnemen aan het klinisch onderzoek. Alle kinderen:

- moesten een 'enkel ventrikel'-hartziekte hebben, wat betekent dat een van de onderste kamers van het hart niet goed functioneert;
- moesten de Fontan-operatie ondergaan hebben binnen 4 maanden vóór deelname aan het onderzoek;
- waren volgens de onderzoeksartsen in stabiele toestand, en konden voeding via de mond of via een sonde verdragen;
- mochten geen bloedstolsels, bloedingen of een hoog risico op bloedingen, of andere ernstige ziekten hebben;
- moesten een echocardiogram (beeldvorming van het hart) ondergaan om aan te tonen dat er geen bloedstolsels waren.

In totaal waren 41% (46) van de kinderen meisjes en 59% (66) jongens. Alle kinderen hadden een leeftijd tussen 2 en 8 jaar.



WAT GEBEURDE ER TIJDENS DIT ONDERZOEK?

Dit was een fase 3-onderzoek. Dit betekent dat het onderzoek is uitgevoerd bij een groot aantal kinderen om meer te weten te komen over de mogelijke effectiviteit en veiligheid van de onderzoeksbehandeling.

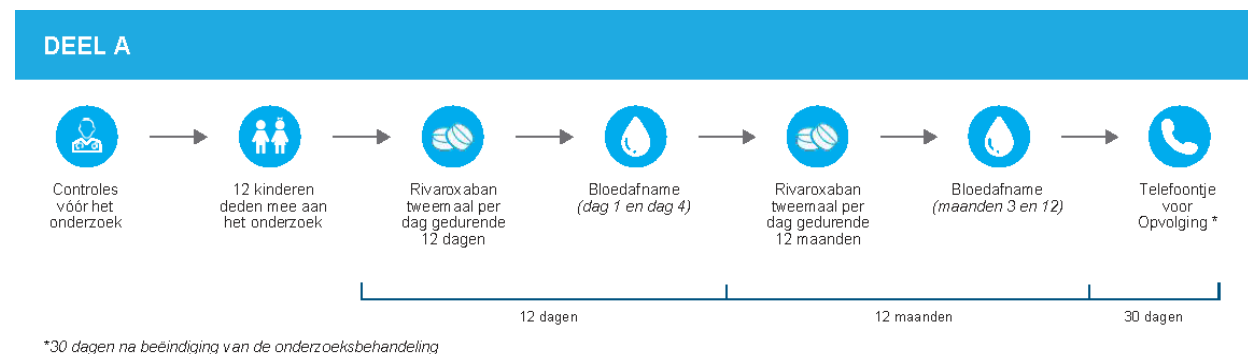
Dit onderzoek was 'open-label'. Dit betekent dat de onderzoekers, de kinderen en de ouders of verzorgers wisten welke behandeling hun kind kreeg. Voordat de kinderen aan dit onderzoek konden deelnemen, controleerde (screende) een onderzoeksarts elk kind om er zeker van te zijn dat hij of zij voldeed aan de voorwaarden om aan het onderzoek deel te nemen.

Deel A

12 kinderen namen deel aan deel A. Alle kinderen in deel A kregen rivaroxaban, tweemaal per dag als vloeistof via de mond toegediend gedurende 12 dagen, waarbij de eerste dosis op dag 1 werd gegeven. De toegediende dosis was gebaseerd op het gewicht van het kind. Er werd verwacht dat de hoeveelheid rivaroxaban in het bloed bij kinderen vergelijkbaar zou zijn met de hoeveelheid rivaroxaban in het bloed van volwassenen die behandeld zijn met 10 milligram (mg) rivaroxaban per dag. Deze dosis werd gekozen omdat uit eerdere onderzoeken is gebleken dat 10 mg rivaroxaban per dag effectief was om bloedstolsels te voorkomen bij volwassenen die een heupoperatie hadden ondergaan.

Op dag 1 en 4 werd bloed afgenomen, en de gegevens van elk kind werden op dag 12 opnieuw gecontroleerd voordat het kind verder kon gaan met het onderzoek. De kinderen kregen vervolgens rivaroxaban gedurende 12 maanden. Na 3 maanden en na 12 maanden werd er bloed afgenomen. Van de kinderen werd verwacht dat zij 7x het onderzoekscentrum zouden

bezoeken. 30 dagen nadat het er met de onderzoeksbehandeling gestopt werd, belde de onderzoeker om te vragen hoe het met de kinderen ging.



Deel B

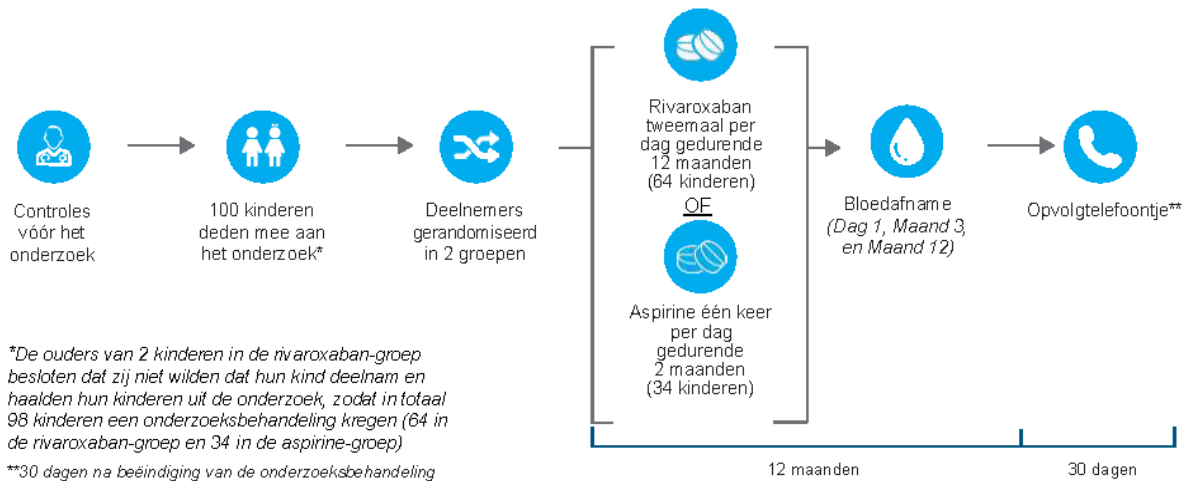
Deel B werd gestart nadat de resultaten en de rivaroxaban bloedwaarden in deel A veilig en aanvaardbaar waren. 100 kinderen namen deel aan deel B. De onderzoekers gebruikten een computerprogramma om de kinderen op een willekeurige manier in 2 verschillende behandelingsgroepen in te delen. Dit proces noemen we randomisatie. Dit betekent dat het toeval bepaalde in welke behandelingsgroep elk kind terecht kwam.

In totaal namen 66 kinderen deel aan de rivaroxaban-groep, maar de ouders van 2 kinderen besloten later dat zij niet wilden dat hun kind deelnam, en daarom werden zij uit het onderzoek gehaald. 64 kinderen kregen rivaroxaban en 34 kinderen kregen aspirine. Alle behandelingen in dit onderzoek werden gedurende 12 maanden via de mond toegediend. Rivaroxaban werd tweemaal per dag toegediend en aspirine eenmaal per dag. De dosis rivaroxaban was dezelfde als in deel A. Er werd verwacht dat de hoeveelheid rivaroxaban in het bloed bij kinderen vergelijkbaar zou zijn met de hoeveelheid rivaroxaban in het bloed van volwassenen die behandeld zijn met 10 milligram (mg) rivaroxaban per dag. De dosis aspirine bedroeg 5 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag.

Er werd bloed afgenomen op dag 1, na 3 maanden en na 12 maanden om onderzoeken uit te voeren, waaronder het meten van de hoeveelheid rivaroxaban. Informatie over deze testen kunt u vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden genoemd.

Onderzoekers belden 12 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling om de kinderen te controleren, en er werd ook verwacht dat de kinderen tot 5x het onderzoekscentrum zouden bezoeken. 30 dagen nadat het er met de onderzoeksbehandeling gestopt werd, belde de onderzoeker om te vragen hoe het met de kinderen ging.

Deel B



WAT WAREN DE BELANGRIJKSTE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?

Dit is een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek voor alle kinderen. Deze samenvatting bevat geen afzonderlijke resultaten voor individuele kinderen. De resultaten van een individueel kind kunnen verschillen van die van de volledige groep kinderen. Een volledige lijst van de vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden en een gedetailleerde weergave van de resultaten zijn te vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting vermeld worden.

Hoeveel rivaroxaban kwam er in het bloed van de kinderen als het via de mond werd toegediend?

Tijdens deel A verzamelden de onderzoekers bloed van de kinderen om meer te weten te komen over de effecten van rivaroxaban in het lichaam. Ze maten hoeveel rivaroxaban in het bloed van de kinderen kwam na het nemen van de onderzoeksbehandeling. De onderzoekers vonden dat de hoeveelheid rivaroxaban in het bloed van de kinderen vergelijkbaar was met de hoeveelheid gemeten bij volwassenen uit het vorige rivaroxaban (10 mg) onderzoek.

De onderzoekers vonden geen verband tussen de hoeveelheid rivaroxaban die in het bloed werd gemeten en de ernst van de bloedingen of stolstels of hoeveel bloedingen of stolstels de kinderen hadden.

Hoe snel stolde het bloed van de kinderen?

De onderzoekers hebben ook gemeten hoe snel het bloed van de kinderen die rivaroxaban kregen in het laboratorium zou stollen. De resultaten waren vergelijkbaar voor de kinderen in dit onderzoek en de volwassenen in het vorige rivaroxaban-onderzoek.

Hoeveel kinderen kregen bloedstolsels na de onderzoeksbehandeling?

Om deze vraag te beantwoorden, keken de onderzoekers hoeveel kinderen bloedstolsels of aandoeningen ontwikkelden die verband houden met bloedstolsels, zoals bloedstolsels die zich naar de hersenen verplaatsten (beroerte), en vergeleken ze de groep die rivaroxaban kreeg met de groep die aspirine kreeg in deel B. De onderzoeksartsen controleerden de kinderen routinematig op tekenen en symptomen van bloedstolsels gedurende de 12 maanden van het onderzoek en deden indien nodig beeldvormende testen.

Tijdens deel A had 1 van de 12 kinderen (8%) die rivaroxaban kregen een bloedstolsel. Geen één kind in deel A kreeg aspirine. Tijdens deel B had 1 van de 64 kinderen (2%) die rivaroxaban kregen een bloedstolsel, en 3 van de 34 kinderen (9%) die aspirine kregen, hadden bloedstolsels.

Hoeveel kinderen hadden ernstige bloedingen na de onderzoeksbehandeling?

Om deze vraag te beantwoorden, controleerden de onderzoeksartsen de kinderen op bloedingen gedurende de 12 maanden van het onderzoek. De onderzoekers keken naar het aantal kinderen met ernstige bloedingen en vergeleken de groep die rivaroxaban kreeg met de groep die aspirine kreeg in deel B.

Geen één kind had een ernstige bloeding tijdens deel A. Tijdens deel B had 1 van de 64 kinderen (2%) die rivaroxaban kregen een ernstige bloeding (een bloedneus waarvoor een bloedtransfusie nodig was). Geen één kind dat aspirine kreeg, had ernstige bloedingen.

WAT WAREN DE ANDERE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?

Hoeveel kinderen hadden na de onderzoeksbehandeling niet-ernstige bloedingen die voor de artsen toch relevant waren of hadden kleine bloedingen?

Tijdens deel A had 1 van de 12 kinderen (8%) die rivaroxaban kregen, een niet-ernstige maar toch relevante bloeding. Geen één kind in deel A kreeg aspirine. Tijdens deel B hadden 4 van de

64 kinderen (6%) die rivaroxaban kregen niet-ernstige maar toch relevante bloedingen, en 3 van de 34 kinderen (9%) die aspirine kregen, hadden niet-ernstige maar toch relevante bloedingen.

Tijdens deel A hadden 3 kinderen (25%) die rivaroxaban kregen kleine bloedingen.

Tijdens deel B hadden 21 van de 64 kinderen (33%) die rivaroxaban kregen kleine bloedingen, en 12 van de 34 kinderen (35%) die aspirine kregen hadden kleine bloedingen.

Hoeveel kinderen hadden medische problemen?

Medische problemen zijn alle medische problemen (zoals hoest) die zich tijdens het onderzoek hebben voorgedaan. Tijdens deel A hadden 11 van de 12 kinderen (92%) die rivaroxaban kregen medische problemen. Tijdens deel B hadden 56 van de 64 kinderen (88%) die rivaroxaban kregen medische problemen, en 30 van de 34 kinderen (88%) die aspirine kregen, hadden medische problemen.

Medische problemen waarvan de onderzoeksarts dacht dat ze verband hielden met de onderzoeksbehandeling worden hieronder besproken.

WELKE MOGELIJKE BIJWERKINGEN WERDEN TIJDENS DIT ONDERZOEK WAARGENOMEN?

Deze samenvatting geeft alleen de resultaten weer van één onderzoek. Onderzoekers moeten de resultaten van veel onderzoeken in overweging nemen om beter te begrijpen of medische problemen verband kunnen houden met de onderzoeksbehandeling.

In deze samenvatting wordt de term mogelijke bijwerkingen gebruikt voor medische problemen (zoals hoofdpijn) die tijdens het onderzoek optraden en waarvan de onderzoeker dacht dat deze mogelijk verband hielden met de onderzoeksbehandeling. Dit deel is een samenvatting van deze mogelijke bijwerkingen. De websites aan het einde van deze samenvatting bevatten ook meer informatie over de medische problemen en mogelijke bijwerkingen die tijdens dit onderzoek zijn opgetreden.

Hoeveel kinderen hadden last van ernstige mogelijke bijwerkingen?

Ernstige mogelijke bijwerkingen zijn bijwerkingen die medisch belangrijk zijn, bijvoorbeeld bijwerkingen die levensbedreigend zijn of overlijden kunnen veroorzaken, blijvende problemen veroorzaken of ziekenhuisopname nodig maken.

Geen één kind had ernstige mogelijke bijwerkingen tijdens deel A. Tijdens deel B had 1 van de 64 kinderen (2%) die rivaroxaban kregen een ernstige mogelijke bijwerking (een bloedneus waarvoor een bloedtransfusie nodig was) en geen één kind dat aspirine kreeg had een ernstige mogelijke bijwerking. Er overleden geen kinderen tijdens dit onderzoek.

Wat waren de meest voorkomende niet-ernstige mogelijke bijwerkingen?

Geen één kind in deel A kreeg aspirine. De meest voorkomende mogelijke bijwerking tijdens deel A was blauwe plekken, die optraden bij 2 van de 12 kinderen (17%) die rivaroxaban kregen .

De meest voorkomende mogelijke bijwerking die bij minstens 5% van de kinderen optrad in deel B was blauwe plekken. Dit gebeurde bij 6 van de 64 kinderen (9%) die rivaroxaban kregen en bij 4 van de 34 kinderen (12%) die aspirine kregen.

Hoeveel kinderen moesten stoppen met de behandeling vanwege mogelijke bijwerkingen?

Geen één kind moest stoppen met de onderzoeksbehandeling vanwege mogelijke bijwerkingen tijdens deel A. Tijdens deel B moest 1 van de 64 kinderen (2%) die rivaroxaban kregen, stoppen met de onderzoeksbehandeling vanwege mogelijke bijwerkingen (ernstige bloedingen). Geen van de kinderen die aspirine kregen moesten stoppen met de behandeling vanwege mogelijke bijwerkingen.

IN WELKE MATE WAS DIT ONDERZOEK NUTTIG?

Dit onderzoek heeft gegevens opgeleverd om de juiste dosis rivaroxaban te bepalen, gebaseerd op gewicht om aan kinderen te geven na de Fontan-operatie.

Dit onderzoek heeft de onderzoekers geholpen om meer inzicht te krijgen in de effecten van rivaroxaban bij kinderen en in de potentiële voordelen en veiligheid van rivaroxaban om bloedstolsels te voorkomen bij kinderen die de Fontan-operatie hebben ondergaan.

Deze samenvatting geeft alleen de resultaten weer van één onderzoek. Andere onderzoeken kunnen andere resultaten hebben. Onderzoekers moeten de resultaten van vele onderzoeken in overweging nemen om de werkzaamheid en veiligheid van om het even welke onderzoeksbehandeling beter te begrijpen.

Praat altijd met een arts voordat u de behandelingen/medicijnen van uw kind wijzigt of stopzet, of als u vragen heeft over deze onderzoeksresultaten.

Wij danken alle kinderen en gezinnen die hebben deelgenomen aan dit klinische onderzoek.

WAAR KAN IK MEER INFORMATIE OVER DIT ONDERZOEK VINDEN?

Als uw kind aan dit onderzoek heeft deelgenomen en u vragen heeft over de resultaten van dit onderzoek, neem dan contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekscentrum.

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op de volgende websites:

https://www.clinicaltrials.gov/	Gebruik de onderzoeksreferentie NCT02846532 (US NCT-nummer)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Gebruik de onderzoeksreferentie 2015-002610-76 (EudraCT- nummer)
https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/Searchform?OpenForm	Gebruik het dossiernummer NL58318.078.16

Houd er rekening mee dat informatie op websites mogelijk op een andere manier wordt weergegeven dan in deze samenvatting.

Volledige titel van het onderzoek:	Een prospectief, open-label, actief gecontroleerd onderzoek om de farmacokinetiek, farmacodynamiek, veiligheid en werkzaamheid van rivaroxaban voor tromboprofylaxe te evalueren bij kinderen van 2 tot 8 jaar na de Fontan-procedure
Onderzoeksacroniem:	UNIVERSE
Onderzochte behandeling:	JNJ-39039039; BAY 59-7939 (rivaroxaban)
Protocolnummer:	39039039CHD3001
Datum van deze samenvatting:	30 april 2021
Opdrachtgever:	Janssen Research & Development, LLC
Contactinformatie van de opdrachtgever:	PLS-Admin@its.jnj.com

Deze samenvatting is opgesteld door MMS Holdings. De opdrachtgever heeft de samenvatting nagekeken en goedgekeurd en is verantwoordelijk voor de inhoud.

Deze samenvatting in begrijpelijke taal is bedoeld om de belangrijkste resultaten te beschrijven van een onderzoek dat is uitgevoerd door Janssen Research & Development, LLC. Dit document bevat niet voldoende informatie om aan een gezondheidsautoriteit te worden voorgelegd en mag voor geen één doel worden ingediend. Janssen Research & Development, LLC verleent geen enkel recht om informatie uit deze samenvatting in begrijpelijke taal te gebruiken voor andere doelen, zoals in verband met onderzoeks- en/of ontwikkelingsprogramma's, voor het leveren van goederen of diensten, of in sociale media.