

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, gebeurtenisgestuurd Fase III onderzoek in parallelle groepen ter vaststelling van de effecten van ACT-064992 op het ziekte- en sterftecijfer bij patiënten met symptomatische pulmonale arteriële hypertensie.

Gepubliceerd: 26-03-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primaire doelstelling • Aantonen dat een van de doseringen ACT-064992 de tijd tot de eerste morbiditeit- of mortaliteit gebeurtenis bij patiënten met symptomatische pulmonale arteriële hypertensie verlengt. Secundaire doelstellingen • Aantonen dat een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33990

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SERAPHIN

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, gebeurtenisg ... 4-05-2025

pulmonale hypertensie; hoge bloeddruk in de long bloedvaten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endotheline Receptor Antagonist, Pulmonaal Arteriële Hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Tijd vanaf aanvang van de behandeling tot de eerste morbiditeit-/mortaliteit

gebeurtenis, gedefinieerd als volgt:

1. overlijden, of
2. atriale septostomie, of
3. longtransplantatie, of
4. beginnen met intraveneuze of subcutane prostanoïden (zoals epoprostenol, treprostinil), of
5. andere verslechtering van pulmonale arteriële hypertensie.

Een andere verslechtering van pulmonale arteriële hypertensie wordt

gedefinieerd als de combinatie van alle drie volgende componenten:

- een daling van 6MWD met ten minste 15% ten opzichte van de uitgangssituatie, die dient te worden bevestigd door twee looptests van 6 minuten, uitgevoerd op verschillende dagen, binnen 2 weken

EN

- verslechtering van PAH-symptomen(1)

EN

- behoefte aan nieuwe behandeling(en) voor PAH (2)

1 De verslechtering van PAH-symptomen moet ten minste een van de volgende symptomen omvatten:

- * een stijging van WHO functionele klasse of geen verandering bij patiënten in WHO klasse IV op uitgangswaarde;
- * het optreden of een verslechtering van tekenen/symptomen van rechter hartfalen die niet reageerden op therapie met orale diuretica.

2 Nieuwe behandelingen voor PAH zijn:

- * orale of inhalatie prostanoïden (zoals iloprost)
 - * orale fosfodiësterase remmers (zoals sildenafil)
 - * endotheline receptor antagonisten (zoals bosentan, ambrisentan, sitaxsentan)
- uitsluitend na beëindiging van de onderzoeksmedicatie
- * intraveneuze diuretica

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

Deze zullen in de volgende volgorde worden geanalyseerd:

1. Verandering vanaf de uitgangswaarde tot Maand 6 in 6MWD
2. Verandering vanaf de uitgangswaarde tot Maand 6 in gemodificeerde WHO functionele klasse
3. Tijd tot overlijden als gevolg van PAH of ziekenhuisopname naar aanleiding

van PAH tot de EOT

4. Tijd tot overlijden als gevolg van alle oorzaken tot de EOT

Oriënterende eindpunten

- Tijd tot overlijden als gevolg van alle oorzaken tot de EOS
- Verandering vanaf de uitgangswaarde tot alle geplande momenten in 6MWD
- Verandering vanaf de uitgangswaarde tot alle geplande momenten in

gemodificeerde WHO functionele klasse

- Verandering vanaf de uitgangswaarde tot alle geplande momenten in Borg

dyspneu-index

- Bereiken en/of behouden van een 6MWD * 380 meter op elk gepland moment

- Verandering vanaf de uitgangswaarde tot Maand 6 in N-terminaal pro-B type

natriuretische peptide (NT-pro-BNP)

- Verandering vanaf de uitgangswaarde tot Maand 6 en tot de EOT in Kwaliteit

van Leven beoordeeld aan de hand van de SF-36 vragenlijst

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het geneesmiddel dat bij dit onderzoek wordt getest heet ACT-064992. Het is een nieuwe oraal actieve duale endotheline receptor antagonist. Endotheline wordt bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in verhoogde hoeveelheden geproduceerd. Het is een van de meest potente vasoconstrictors. Door de activiteit van endotheline te blokkeren kan ACT-064992 de bloeddruk in de long verlagen en het niveau van activiteit en welbevinden verbeteren.

De onderzoeksmedicatie, ACT-064992, behoort tot dezelfde klasse medicijnen als bosentan (Tracleer®), de eerste endotheline receptor antagonist die als geneesmiddel in 2002 is geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

ACT-064992 is een nieuw, oraal actief, non-peptide, potent duaal ETa en ETb receptor antagonist. Het laat een doseringsafhankelijke effectiviteit zien

zoals bij bosetan (Tracleer) in pre-clinische modellen voor hypertensie en PAH, maar dan tien keer zo potent.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Aantonen dat een van de doseringen ACT-064992 de tijd tot de eerste morbiditeit- of mortaliteit gebeurtenis bij patiënten met symptomatische pulmonale arteriële hypertensie verlengt.

Secondaire doelstellingen

- Aantonen dat een van de doseringen ACT-064992 de inspanningscapaciteit en de WHO functionele klasse verbetert en de tijd tot overlijden of ziekenhuisopname als gevolg van PAH bij patiënten met symptomatische pulmonale arteriële hypertensie verlengt.
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ACT-064992 bij patiënten met symptomatische pulmonale arteriële hypertensie.

Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, incidentgestuurde Fase III onderzoek in parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen ACT-064992 tablet in een dosering van 3 of 10 mg, eenmaal daags oraal of een Placebo. Randomisatie vindt plaats in een 1:1:1 verhouding ACT-064992 3 mg : ACT-064992 10 mg : placebo.

Inschatting van belasting en risico

Bij de screening standaard een lichamelijk onderzoek, uitgebreid laboratoriumonderzoek en een ECG worden gedaan. Maandelijks worden vervolgens leverfunctietest en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest gedaan. Na 6 maanden zal een rechter hart catheterisatie worden gedaan. Op bezoek 1, maand 6 en bij het einde van de behandeling dient een kwaliteit van leven vragenlijst ingevuld te worden. ECG wordt herhaald op maand 6 bezoek en aan het einde van de behandeling. Volledig laboratorium onderzoek gebeurt op maand 3 en verder elke 6 maanden.

De meeste rechts en links catheterisaties verlopen zonder problemen. Een enkele maal treden bijverschijnselen op zoals een bloeditstorting op de plaats waar de catheter werd ingebracht of afwijkingen van het hartritme. Daarnaast treden hoogst zelden echte complicaties op zoals stolselvorming in de bloedbaan. Ook is er een risico op blauwe plekken als gevolg van venapuncties. Bijwerkingen van ACT-064992 als opgenomen in de investigator brochure versie 6, augustus 2009, pagina's 77 - 103 (zie ook E9).

Het uitvoeren van dit onderzoek is te gerechtvaardigen omdat Pulmonaal Arteïële Hypertensie een ernstige, niet te genezen ziekte is die in enkele jaren tot de dood kan leiden. Een nauwkeurige monitoring met snelle interventie c.q. medicatie aanpassing is de algemene richtlijn in deze groep patienten. Daarnaast beoogd dit onderzoek te kijken naar het effect van ACT-064992 op de morbiditeit en mortaliteit in deze patienten groep.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Gewerbestrasse 16
4123 - Alschwill
CH

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Gewerbestrasse 16
4123 - Alschwill
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. Een ondertekende toestemmingsverklaring alvorens met enige door de studie voorgeschreven procedure wordt gestart.
2. Patiënten met symptomatische pulmonale arteriële hypertensie (PAH) in gemodificeerde WHO functionele klasse II t/m IV.
3. Patiënten met de volgende typen PAH behorend tot groep 1.1 t/m 1.3 van de classificatie van Venetië:
 - a. Idiopathisch (IPAH);
 - b. Familiaal (FPAH); of
 - c. Gerelateerd aan:
 - i. Collageen vasculaire ziekte;
 - ii. Eenvoudige, congenitale van systemische-naar-pulmonale shunts ten minste 1 jaar post-chirurgisch herstel;
 - iii. HIV-besmetting; of
 - iv. Medicatie en toxines.
4. PAH-diagnose bevestigd door hemodynamische evaluatie verricht voorafgaand aan randomisatie waarbij alle volgende elementen zijn aangetoond:
 - a. Gemiddelde bloeddruk in de longslagader (mPAP) > 25 mmHg in rust;
 - b. Pulmonale capillaire wiggedruk (PCWP) of linker ventrikel einddiastolische druk (LVEDP) ≤ 15 mmHg; en
 - c. Pulmonale vasculaire weerstand (PVR) in rust ≥ 320 dyn-sec/cm⁵.
 - * Bij patiënten die aan de farmacokinetische / farmacodynamische substudie deelnemen dient de hemodynamische evaluatie te zijn uitgevoerd binnen 3 maanden vóór randomisatie.
 - * Bij alle andere patiënten dient de hemodynamische evaluatie te zijn uitgevoerd binnen 1 jaar vóór randomisatie.
5. 6 minuten looptest (6MWD) ≥ 50 m.
6. Mannen of vrouwen ≥ 12 jaar (vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen vóór de behandeling een negatieve serumzwangerschapstest te hebben en dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. PAH geassocieerd met portale hypertensie, schildklierafwijkingen, glycogeenstapelingsziekte, Gaucher's ziekte, erfelijke misvorming van bloedvaten, hemoglobinoopathiën, myeloproliferatieve aandoeningen of splenectomie.
2. PAH geassocieerd met niet-gecorrigeerde eenvoudige congenitale systemisch-naar-pulmonaal shunts, en gecombineerde en complexe systemisch-naar-pulmonaal shunts, gecorrigeerd of niet-gecorrigeerd.
3. PAH geassocieerd met significante veneuze of capillaire betrokkenheid (PCWP > 15 mmHg), bekende pulmonale veno-occlusieve ziekte, en pulmonale capillaire hemangiomatose.
4. Persistente pulmonale hypertensie bij pasgeborenen.

5. Pulmonale Hypertensie behorend tot groep 2 t/m 5 van de classificatie van Venetië.
6. Matige tot ernstige obstructieve longziekte: volume bij geforceerde uitademing in 1 seconde/geforceerde vitale capaciteit (FEV1/FVC) < 70% en FEV1 < 65% van de voorspelde waarde na toediening van een bronchodilator.
7. Matige tot ernstige restrictieve longziekte: totale longcapaciteit (TLC) < 60% van de voorspelde waarde.
8. Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, d.w.z. Child-Pugh Klasse B of C.
9. Geschatte creatinine klaring van < 30 ml/min.
10. Serum aspartaat aminotransferase (AST) en/of alanine aminotransferase (ALT) > 1,5 keer de bovenste normaalwaarde.
11. Hemoglobine < 75% van de onderste normaalwaarde.
12. Systolische bloeddruk < 100 mmHg.
13. Acute of chronische fysieke gebreken (anders dan kortademigheid), waardoor de mogelijkheid om aan de studie-eisen te voldoen wordt beperkt.
14. Zwangerschap of het geven van borstvoeding.
15. Bekende bijkomende levensbedreigende ziekte met een levensverwachting < 12 maanden.
16. Lichaamsgewicht < 40 kg.
17. Aandoeningen waardoor het naleven van het protocol of het volgen van therapie wordt belemmerd.
18. Onlangs gestart (< 8 weken vóór randomisatie) of gepland cardiopulmonaal revalidatieprogramma op basis van het doen van oefeningen.
19. Behandeling met Endotheline Receptor Antagonisten (ERA*s) binnen 3 maanden vóór randomisatie.
20. Systemische behandeling binnen 4 weken vóór randomisatie met cyclosporine A of tacrolimus, everolimus, sirolimus (calcineurine of mTOR inhibitoren).
21. Behandeling binnen 4 weken vóór randomisatie met CYP3A inducers.
22. Bekende overgevoeligheid voor medicijnen van dezelfde klasse als de onderzochte medicatie of enige ingrediënten daarvan.
23. Geplande behandeling of behandeling met een ander geneesmiddel in onderzoek binnen 1 maand vóór randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-10-2008
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2007-002440-14-NL
CCMO	NL20580.100.08