

Een 16 weken durende, internationale, multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerd onderzoek van de werkzaamheid en veiligheid van orale UT-15C tabletten met vertraagde afgifte bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Gepubliceerd: 11-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De primaire doelstelling van deze 16-weekse studie is het effect beoordelen van UT-15C SR op inspanningscapaciteit vergeleken met placebo (gemeten met verandering in 6-minuten loopafstand van basislijn tot week 16) in patiënten met PAH.Secondaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35674

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Freedom-C2

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk in de kleine bloedsomloop; Pulmonale Arteriële Hypertensie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: United Therapeutics Europe Ltd.

Overige ondersteuning: United Therapeutics Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dubbelblind, Placebo-gecontroleerd, Pulmonale Arteriële Hypertensie, UT-15C
Vertraagdeafgifte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordelen van het effect van UT-15C-tabletten met vertraagde afgifte op de inspanningscapaciteit vergeleken met een placebo (zoals gemeten door de verandering in een 6-minuten loopafstand vanaf basislijn tot week 16) bij patiënten met PAH.

De werkzaamheidseindpunten zijn als volgt:

* 6-minuten loopafstand (6MWD) (i.e. afstand afgelegd tijdens 6-Minuten looptest) [Primair eindpunt]

Secundaire uitkomstmaten

De werkzaamheidseindpunten zijn als volgt:

* Klinische verslechtering, gedefinieerd als:

1. Overlijden (alle oorzaken uitgezonderd ongeval)
2. Transplantatie
3. Atriale septostomie
4. Ziekenhuisopname ten gevolge van rechtsdecompensatio cordis

5. Afname van 20% of meer in 6-minuten loopafstand vanaf basislijn (of te ziek om te lopen) EN toevoeging van een te inhaleren prostacyclineanaloog, ERA, of PDE-5-remmer.
6. Initiëren van parenterale prostacyclinetherapie (i.e. epoprostenol, iloprost, of trepostinil) voor de behandeling van PAH
- * Gecombineerde bepaling van loopafstand en Borg Dyspnea Score bij de 6-Minuten looptest
 - * N-terminaal pro-BNP
 - * WHO Functional Class voor PAH
 - * Borg Dyspnea Score van de 6-Minutenlooptest
 - * Kwaliteit van leven (zoals gemeten door de CAMPHOR-vragenlijst)
 - * Dyspnea-Fatigue Index
 - * Verschijnselen van PAH (vermoeidheid, dyspnoe, oedeem, duizeligheid, syncope, pijn op de borst, orthopnoe)
 - * Biomarkers (vast te stellen specifieke targets)

De veiligheidseindpunten zijn als volgt:

- * Adverse events
- * Klinische laboratoriumparameters (zie hoofdstuk 15.5 voor te beoordelen parameters)
- * Vitale tekenen
- * ECG-bevindingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostacycline is een endogene substantie, geproduceerd door vaatendotheel, met krachtige vasodilatatieve, antitrombocytenaggregatie- en antiproliferatieve eigenschappen. Een synthetisch zout van prostacycline (i.e. Flolan) heeft positieve verbetering laten zien in hemodynamische en functionele parameters zoals toegenomen inspanningscapaciteit bij patiënten met PAH. [Flolan Package Information 2008]. Helaas dient epoprostenol, in verband met een zeer korte halfwaardetijd en chemische instabiliteit constant via intraveneuze infusie toegediend te worden. Diverse analogen die enkele van deze tekortkomingen hebben overwonnen, zijn ontwikkeld, maar de weinige oraal actieve stoffen zijn beperkt gebleven door een korte halfwaardetijd en slechte oplosbaarheid. Remodulin (trepostinilnatrium) is een chemisch stabiel, langer werkend prostacyclineanaloog waarvan klinische effectiviteit is aangetoond bij continue subcutane en intraveneuze toediening. Subcutaan of intraveneus toe te dienen Remodulin is in veel landen geregistreerd voor de behandeling van diverse vormen en gradaties van PAH. Een orale toedieningsvorm van trepostinil kan er niet alleen voor zorgen dat PAH-patiënten het voordeel krijgen van de eenvoud van inname per os, maar kan ook behandeling faciliteren bij voorheen onbehandelde aandoeningen of de behandeling verbeteren bij aandoeningen die niet adequaat onder controle zijn bij huidige therapieën.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze 16-weekse studie is het effect beoordelen van UT-15C SR op inspanningscapaciteit vergeleken met placebo (gemeten met verandering in 6-minuten loopafstand van basislijn tot week 16) in patiënten met PAH.

Secondaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen van deze studie bestaan eruit de effecten te evalueren van UT-15C SR op inspanningscapaciteit, klinische verslechtering, verschijnselen van PAH, ziektebiomarkers, kwaliteit van leven, en veiligheid.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met PAH. Patiënten krijgen een geregistreerde ERA en/of geregistreerde PDE-5-remmer voor ten minste 90 dagen en in dezelfde dosis/doses voor ten minste 30 dagen voor de basislijn. Tevens dienen patiënten een basislijn 6-minuten-loopafstand van 150 tot 400 meter af te leggen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actieve behandeling bestaat uit UT-15C tabletten met vertraagde afgifte, beschikbaar in

0,125 / 0,25 / 0,5 en 1 mg-dosering voor de 16-weekse behandelfase. Placebo is identiek wat betreft grootte, vorm en kleur aan de betreffende actieve tabletten. Behandeling wordt begonnen met 0,25 mg twee maal daags (elke 12 uur +/- 1 uur) met dosisverhogingen van 0,25 tot 0,5 mg twee maal daags elke 3 dagen indien klinisch geïndiceerd volgens protocolgedefinieerde richtlijnen. Indien beschikbaar kunnen 0,125 mg tabletten gebruikt worden voor dosis titratie. Alle studiemedicijnen moeten direct na (~10 minuten) het ontbijt en het avondeten toegediend worden.

Inschatting van belasting en risico

Procedures

Schema studiecontacten: patiënten worden beoordeeld tijdens de screening- en basislijnfases om geschiktheid voor deelname aan de studie vast te stellen. Na randomisatie zijn 4 behandelfasecontacten noodzakelijk bij 4, 8, 12 en 16 weken. Patiënten die het studiemedicijn blijven gebruiken en alle beoordelingen tijdens de 16-weeken behandelfase succesvol doorlopen, kunnen opgenomen worden in een voortgezette open-label trial (TDE-PH-304). Daarnaast dienen patiënten die klinische verslechtering ervaren en het studiemedicijn staken voor week 16 terug te blijven komen naar het ziekenhuis voor studiecontacten volgens schema om geschiktheid voor de open-label study te beoordelen. Indien participatie in de open label study plaatsvindt, wordt de toewijzing van de behandeling voor elk persoon bij week 16 na completering van alle studiebeoordelingen uitgevoerd. Patiënten die klinische verslechtering ervaren tijdens gebruik van UT-15C zijn niet geschikt voor de open label study, terwijl patiënten die klinische verslechtering ervaren bij placebogebruik wel geschikt zijn voor de open label study.

Beoordeling werkzaamheid: Inspanningscapaciteit (inclusief 6-minuten loopafstand en Borg Dyspnea Score), bepaald ongeveer 3 tot 6 uur na toediening van de ochtenddosering van het studiemedicijn en achtergrondbehandeling(-en); klinische verslechtering; Dyspnea-Fatigue Index; WHO Functional Class; verschijnselen van PAH; N-terminaal pro-BNP; bloedonderzoek op biomarkers (optioneel) en kwaliteit van leven (zoals gemeten door de CAMPHOR-vragenlijst). Beoordeling veiligheid: Melding bijwerkingen, klinische laboratoriumparameters, vitale tekenen, en ECG-bevindingen.

Contactpersonen

Publiek

United Therapeutics Europe Ltd.

Unither House, Curfew Bell Road
Chertsey, KT169FG

GB

Wetenschappelijk

United Therapeutics Europe Ltd.

Unither House, Curfew Bell Road
Chertsey, KT169FG
GB

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)

Patiënten zijn tussen 18 en 75 jaar oud, hebben een minimum gewicht van 40 kg en een Body Mass Index (BMI) $< 45 \text{ kg/m}^2$, hebben een diagnose van idiopathische of familiale PAH, PAH gerelateerd aan collageen vasculaire aandoening of humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie, of PAH gerelateerd aan eetlustremmer- of toxinegebruik of PAH gerelateerd aan herstelde congenitale pulmonaire bloedsomloop shunts (herstel >5 jaar). De basislijn 6-minuten loopafstand moet tussen 150 en 425 meter zijn, inclusief. Patiënten krijgen geregistreerd ERA en/of een geregistreerde PDE-5-remmer voor ten minste 90 dagen voor randomisatie en gebruiken 30 dagen lang een vaste dosering

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding. 2. De patiënt heeft epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost, of een andere prostacyclin therapie gekregen binnen 30 dagen van de Baseline visite 3 (behalve bij gebruik bij acute vasoreactieve tests). 3. De patiënt heeft

UT-15C SR gebruikt. 4. De patiënt heeft in het verleden intolerantie opgebouwd of te weinig respons gehad op het gebruik van een orale of parenterale prostacycline wat geleid heeft tot stoppen of niet in staat zijn om deze therapie effectief te titreren.

5. De patiënt heeft een ziekte geassocieerd met Pulmonale Arteriële Hypertensie, anders dan genoemd bij de collageen vasculaire aandoening of humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie, of PAH gerelateerd aan eetlustremmer- of toxinegebruik of herstelde congenitale pulmonaire bloedsomloop shunts (herstel >5 jaar) of heeft een arteriele septostomy gehad.

6. De patiënt heeft op dit moment een ongecontroleerde slaap aandoening. 7. De patiënt heeft een chronische nier insufficiëntie aangetoond door een screeningswaarde groter dan 2.5mg/dl of voldoet aan de vereisten voor nierdialyse. 8. De patiënt heeft een leverfunctie (AST of ALT) van 3x groter dan de upper limit bij screening. 9. De patiënt heeft anemie gedefinieerd door een screenings hemoglobine waarde van 10g/dl, acute infectie of een andere conditie die het interpreteren van onderzoeks waardes kan verstoren. Er is bewijs dat de patiënt een hartaandoening aan de linkerkant van het hart heeft of heeft gehad. 10. De patiënt heeft een spier aandoening. 11. De patiënt ontvangt een onderzoeksmedicijn of onderzoeksdevice of heeft meegedaan mee aan een andere studie of heeft dit gedaan in de 30 dagen voor screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-04-2010
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Treprostinil Diethanolamine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2009-009366-13-NL
Ander register	n/a
CCMO	NL29283.029.09