

Een multi-centrum, dubbel geblindeerde, placebo gecontroleerde, gerandomizeerde, prospectieve studie van bosentan als adjunctieve therapie bij geïnhaleerde stikstofoxide in de behandeling van persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN)

Gepubliceerd: 04-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van deze studie is om de effectiviteit van bosentan te onderzoeken in pasgeborene met persisterende pulmonale hypertensie (PPHN), die nood hebben aan het continu inademen van stikstofoxide (iNO) na ten minste een aanhoudende iNO behandeling...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35761

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FUTURE 4

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk in de long bij pasgeborene, PPHN

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bosentan, Effectiviteit, Pediatrisch, PPHN

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

VERKENNENDE EFFECTIVITEITS EINDPUNTEN:

* Proportie patiënten met falen van de therapie:

- Nood voor "extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)" of
- starten van een alternatieve pulmonale vasodilatatie

* Tijd tot het volledig stoppen van iNO

* Tijd tot het volledig stoppen van de mechanische ventilatie

* Proportie patiënten waarvoor een heropstart van de iNO therapie nodig is

* Veranderingen ten opzichte van baseline op 3, 5, 12, en 24 uur na de eerste drug administratie en daarna dagelijks tot het einde van de studie behandeling

voor de:

- Oxygenatie index
- Arteriële bloed gas waarden (pH, SaO₂, PaO₂, PaCO₂)
- Pulsatie oximetrie (SpO₂)

* Pulmonale hypertensie (onderzocht door echocardiografie)

Veranderingen ten opzichte van baseline op 24 uur en einde van de studie
behandeling in:

- * Extra-pulmonale shunting van bloed bij het PFO of PDA (indien aanwezig)
- * geschatte RVSP/systemische arteriële druk ratio bij TRJV of by gradient over PDA of over septale defecten (indien aanwezig)
- * RV dilatie en interventriculaire septale bewegingspatroon

Om in de mogelijkheid te zijn de verkennende effectiviteitsdata te kunnen interpreteren, zal de volgende informatie op 3, 5, 12, en 24 uur na de eerste drug administratie gecollecteerd worden, daarna dagelijks tot het einde van de studie:

- als aan mechanische ventilatie: gemiddelde luchtweg druk, PEEP (positieve eind-expiratoire druk), PIP (piek inspiratoire druk), tempo, en tidal volume of,
- als aan hoge frequentie oscillator ventilatie: gemiddelde luchtweg druk, frequentie en amplitude

Secundaire uitkomstmaten

VERDRAAGZAAMHEID / VEILIGHEIDSEINDPUNTEN:

Behandelingsopkomende adverse events (AEs) en SAEs

* AEs die leiden tot premature discontinuatie van de studiemedicatie

- * veranderingen van baseline in vitale parameters gedurende de behandelingsperiode
- * Behandelingsoptredende electrocardiogram (ECG) abnormaliteiten gerapporteerd als AE
- * Behandelingsoptredende laboratorium abnormaliteiten
- * Incidentie van behandelingsoptredende ALT of AST waarden $> 3 \times$ bovenste limiet tov de normaalwaarde (ULN)
- * Incidentie van behandelingsoptredende ernstige intracraniale bloeding (graad III of IV), periventriculaire leukomalacia, en ventriculomegalie
- *Behandelingsoptredende* AEs en SAEs zijn deze voor welke de start voorkomt vanaf de 1ste dosering met dubbelblinde behandeling en to 7 dagen na de laatste dubbelblinde behandelingsadministratie.

FARMACOKINETISCHE EINDPUNTEN:

Alle PK eindpunten zullen geëvalueerd worden op basis van de concentraties gemeten in de gedroogde bloeddruuppel stalen. De volgende eindpunten zullen bekomen worden door niet gecompartmenteerde analyse van het concentratie/tijds profiel bekomen op dag 1 en op dag 5 van de bosentan behandeling, indien van toepassing.

- C_{max} en t_{max} (Dag1 en 5), AUC_{0-12u} (Dag 1), AUC_{0-*} (Dag 5), en AUC_{0-24u} (Dag 1 en 5) voor bosentan en zijn metabolieten (Ro 48-5033, Ro 47-8634, Ro 64-1056) na de administratie van bosentan.
- voor de patiënten waarvoor de PK onderzoeken worden uitgevoerd op dag 1 en 5, zal de accumulatie index, bepaald als de ratio tussen AUC_{0-*} (Dag 5) en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) is een ongewone en levensbedreigende ziekte die voorkomt bij 2 van de 1000 geboortes en veroorzaakt ernstige ademhalingsmoeilijkheden. Voor de geboorte krijgt de baby zijn of haar zuurstof van de moeder. Na de geboorte vinden er veranderingen plaats die het mogelijk maken dat het bloed de baby zijn of haar longen bereikt, waar het voorzien wordt van zuurstof. Omdat deze veranderingen ontoereikend zijn bij baby's met PPHN, is het bloed minder voorzien van zuurstof en lijdt de baby aan ademhalingsmoeilijkheden welke kunnen leiden tot verstikking en dood.

De standaard behandeling voor PPHN is om de oxygenatie te verbeteren door het gebruik van mechanische ventilatie bij het ademen en door de proportie zuurstof te verhogen in de ingeademde lucht. Een gas, stikstofdioxide genaamd, wordt ook toegevoegd aan de ingeademde lucht bij de baby. Dit gas is op dit moment de enige behandeling die door de gezondheidsinstanties is goedgekeurd voor de behandeling van babies die aan PPHN lijden. Het helpt om de kleine bloedvaten in de longen te verwijden, welke leidt tot een betere oxygenatie van het bloed binnen enkele uren van de behandeling. Echter een significant aantal babies reageert niet goed op deze behandeling of blijven ervan afhankelijk. Tracleer (bosentan) is een medicatie die de ongewilde effecten van een hormoon (een chemische boodschapper in het lichaam), endotheline genaamd, vermindert. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is er een verhoogde hoeveelheid endotheline in het bloed aanwezig, welke mee leidt tot een vernauwing van de kleine bloedvaten in de longen. Het nemen van bosentan blokkeert het effect van endotheline en verbetert de bloedtoevoer in de longen en de rest van het lichaam. Dit helpt om patiënten makkelijker te laten ademen. Tracleer (bosentan) is in meer dan 30 landen goedgekeurd voor de behandeling voor gematigde of ernstige PAH.

Tot op heden werden de *mogelijke effecten van bosentan in babies met PPHN nog niet bestudeerd. Zoals in patiënten met PAH, is er een verhoogde hoeveelheid endotheline in het bloed van de babies met PPHN, welke mee leidt tot een vernauwing van de kleine bloedvaten in de longen. Sommige van de mechanismen betrokken in PPHN zijn dezelfde als in PAH. bosentan zou kunnen helpen om babies met PPHN gemakkelijker te laten ademen. Enkele gevallen van babies met PPHN werden gerapporteerd als zijnde succesvol behandeld met bosentan. Dit moet nog steeds geconfirmeerd worden door een gecontroleerde klinische studie.

Het hoofddoel van deze study is om de effectiviteit en de veiligheid van bosentan te evalueren in babies met PPHN en voor welke de standaard behandeling met geïnhaleerde stikstofoxide niet voldoende is.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de effectiviteit van bosentan te onderzoeken in pasgeborene met persisterende pulmonale hypertensie (PPHN), die nood hebben aan het continu inademen van stikstofoxide (iNO) na ten minste een aanhoudende iNO behandeling van 4 uur. Het doel van deze studie is ook om de farmacokinetiek (PK), verdraagzaamheid en veiligheid van bosentan in deze patiëntenpopulatie te evalueren.

Onderzoeksopzet

Een verkennende, multi-center, dubbel-blinde, gerandomizeerde, placebo gecontroleerde, parallel-groep, fase 3 studie.

Een interim farmacokinetiek- (PK) en veiligheidsanalyse zal worden uitgevoerd bij de eerste 6 PK evalueerbare patiënten, zodanig dat de dosis kan worden aangepast indien nodig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kinderformulering: dispergeerbare tablet die in vier delen kan gebroken worden van 32 mg bosentan of bijhorend placebo. Route: nasogastrische of orogastrische tube, zoals gebruikt als standaard behandeling. Dosis 2 mg/kg geboortegewicht, tweemaal daags (b.i.d.). De dosis zou kunnen worden aangepast, afhankelijk van de resultaten van de interim PK en veiligheidsanalyse. Randomizatie 2:1. In totaal zullen 20 patiënten bosentan krijgen, 10 patiënten krijgen placebo.

Inschatting van belasting en risico

RISICO'S

De studiemedicatie en procedures hebben risico's en ongemakken. Zoals in elke klinische studie is er een mogelijkheid dat er nevenwerkingen door de studiemedicatie of procedures worden ondervonden. Bosentan kan nevenwerkingen hebben, zelfs als het gebruikt wordt zoals voorgeschreven. Bosentan is nog nooit bij pasgeborene gebruikt in een gecontroleerde studie en hierdoor is er slechts beperkte informatie beschikbaar in verband met de veiligheid van bosentan in deze populatie.

In dierproeven heeft een recente preklinische studie in pasgeboren ratten de bosentan effecten op de ontwikkeling geëvalueerd (groei en orgaanmaturing), alsook het gedrag (horen, bewegingscapaciteit, leren en geheugen), vruchtbaarheid en histologie (microscopische analyse van de organen). De studie stelde vast dat bosentan geen observationele nevenwerkingen had bij de

dagelijkse dosis die ongeveer 4 keer hoger was dan de dosis gebruikt in deze studie.

Bij mensen zijn er enkele gevallen gepubliceerd van het gebruik van bosentan bij pasgeborene met PPHN. Drie van deze gevallen rapporteerden geen nevenwerkingen. 1 had milde systemische hypotensie (lichtelijk lage bloeddruk) kort na de bosentan administratie, die snel recupereerde zonder onderbreking van de behandeling. Gedurende 9 jaar post marketing ervaring werd het Actelion veiligheidsdepartement geïnformeerd van 1 geval van een nevenwerking die gerelateerd was aan bosentangebruik bij een pasgeborene. Er werd gerapporteerd dat de pasgeborene een milde abnormale leverfunctie had die terug normaal was na twee dagen na het stoppen van bosentan.

De nevenwerkingen verkregen van 20 placebo gecontroleerde studies bij tieners en volwassenen die behandeld werden met bosentan zijn hieronder beschreven. Ze werden gerankschikt volgens frequentie volgens volgende conventie: heel veel voorkomend (meer dan 1 patiënt op 10 getroffen), veel voorkomend (1-10 patiënten op 100 getroffen); ongewoon (1-10 patiënten op 1,000 getroffen); zelden (1-10 patiënten op 10,000).

Heel veel voorkomend: hoofdpijn, abnormale leverfunctie bloedtest, oedeem (vloeistopophouding - zwelling in benen en enkels)

Veel voorkomend: anemie* - hemoglobine daling, allergische reacties (inclusief ontsteking van de huid, jeuk, uitslag), syncope - flauwvallen, kloppingen, blozen, lage bloeddruk, diarree, roodheid van de huid.

Ongewoon: thrombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes), neutropenie, leukopenie (laag aantal witte bloedcellen), aminotransferase verhoging geassocieerd met hepatitis en/of geelzucht

Zelden: anafylaxis (algemene allergische reactie) en/of angioedeem (zwelling, meestal rond de ogen, lippen, tong of keel), levercirrhose (verlitteking van de lever), leverfalen (ernstige verstoring van de leverfunctie)

* soms noodzaak voor transfusie

De studie zal worden uitgevoerd gedurende het verblijf van de baby op intensieve zorgen van het ziekenhuis waar de arsten en ander medisch personeel grote aandacht zullen besteden aan deze ongewone effecten gedurende de behandelingsperiode. Het is mogelijk dat complicaties en nevenwerkingen van de studiemedicatie, die op dit moment nog onbekend zijn, kunnen voorkomen. De ethische commissies en gezondheidsinstellingen zullen op de hoogte worden gebracht van elke nieuwe bevinding van bosentan.

VRUCHTBAARHEID BIJ MANNEN

Verbindingen in dezelfde klasse van medicijnen als bosentan zijn geassocieerd met de ontwikkeling van testikelschade en onvruchtbaarheid bij ratten. Dit wanneer een zeer hoge dosis voor een lange periode wordt gebruikt. Een recente studie met bosentan gegeven voor 70 dagen aan pasgeboren ratten toonde geen testikelschade bij een dagelijkse dosis ongeveer 4 keer hoger dan de dosis gebruikt in de studie. In de vermelde studie werd bij heel hoge dosis bosentan (> 10 keer en > 33 keer de studiedosis) een vermindering van testikelgewicht en aantal spermacellen geassocieerd, maar zonder microscopische veranderingen van

de testis en spermakwaliteit. Het is niet geweten of testikelschade kan voorkomen bij bosentangebruik bij mensen wanneer de dosis en de duur van de blootstelling veel lager is dan de testdosis gebruikt in ratten. Tot op heden is er geen bevestigd rapport over de vruchtbaarheidsvermindering bij mannen die bosentan kregen. Dit sluit de mogelijkheid tot een risico op testikelschade niet uit.

VOORDELEN

Er is geen garantie dat de patiëntenpopulatie een direct voordeel ondervindt van dit onderzoek. De informatie die verzameld wordt gedurende deze studie kan bijdragen tot het beter begrijpen van de aandoening en kan nuttig zijn voor het verder selecteren van medicijnen voor de behandeling van PPHN in de toekomst. Onafgezien van een individueel voordeel, kan de verzamelde kennis van deze studie bijdragen tot informatie die het gebruik van deze studiemedicatie of andere gelijkaardige drugs in aanmerking doet komen voor patiënten met PPHN.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil
Switzerland

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil
Switzerland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Getekend toestemmingsverklaring door de ouder(s) of wettelijk(e) vertegenwoordiger(s)
2. Volgroeide of bijna volgroeide pasgeborenen (zwangerschapsleeftijd > 34 weken).
3. Postnatale leeftijd * 12 uur en < 7 dagen.
4. Gewicht bij geboorte * 2,500 g.
5. Idiopatische PPHN of PPHN ten gevolge van parenchymale long ziekte (vb, respiratoir distress syndroom, meconium aspiraatsyndroom, longontsteking, sepsis zonder multi-orgaan falen).
6. Pulmonale hypertensie (PH) bevestigd door echocardiografie:
 - a) Predominante extrapulmonale rechts-naar-links of bidirectionale shunting van bloed bij een patent foramen ovale (PFO) of patent ductus arteriosus (PDA) of
 - b) geschatte rechter ventriculaire systolische druk (RVSP) > 2/3 van de systemische arteriële druk bij tricuspidale regurgitante jetsnelheid (TRJV) of bij gradient across septal defect (als aanwezig) of
 - c) Merkbare rechter ventriculaire (RV) dilatatie en paradoxical shift van het interventriculair septum.
7. Noodzaak voor continue geïnhaleerde stikstofoxide aan een dosis van > 10 ppm na ten minste 4 uur continue geïnhaleerde stikstofoxide behandeling.
8. laatste twee consecutieve oxygenatie index (OI) waarden voor randomisatie * 15.
9. Mechanische ventilatie met fractie geïnspireerde oxygenatie (FiO₂) * 50%.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Pulmonale Hypertensie geassocieerd met andere condities dan PPHN.
2. onmiddellijke noodzaak voor hartreanimatie of extracorporale membraan oxygenatie (ECMO) (diepe hypoxemie [PaO₂] < 30 mm Hg; OI > 40).
3. Letale congenitale anomalieën.
4. Congenitale diafragmatische hernia.
5. Significante congenitale hartaandoeningen of significante links naar rechts shunt.
6. Pneumothorax.
7. Actieve aanvallen.
8. verwachte duur van de mechanische ventilatie minder dan 48 uur.
9. gemiddelde systemische bloeddruk < 35 mmHg ondanks volume infusie therapie of cardiotoon support.
10. leverfalen of alle condities met aspartate aminotransferase (AST) of alanine

- aminotransferase (ALT) waarden $> 2 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde (ULN).
11. nierfuctiestoornis zoals serum creatinine $> 3 \times$ ULN of anuria.
 12. Gekende intracraniële bloeding graad III of IV.
 13. Hemoglobine of hematocriet waarde $< 75\%$ van de laagste limiet van de normaalwaarde (LLN).
 14. Thrombocytopenie (bloedplaatjestelling $< 50,000$ cellen / μ L).
 15. Leukopenie (witte bloedcellen [WBC] $< 2,500$ cellen / μ L).
 16. Elke conditie die het gebruik van een neusmaag/mondmaag tube uitsluit.
 17. Toedienen van verboden medicatie vóór de randomizatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	placebo
Generieke naam:	placebo
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tracleer
Generieke naam:	Bosentan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2011

Soort: Eerste indiening

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

Afgewezen

Datum: 17-01-2012

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2011-000203-41-NL
CCMO	NL37236.078.11