

Evaluatie van de anti-aritmische effecten van 3 orale dosissen van S44121 versus placebo bij patiënten met chronisch hartfalen en sterk verminderde linkerventrikelfunctie met risico op ventriculaire aritmie.

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd en in parallel, internationaal, multicentrisch onderzoek van 12 weken.

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

Het doel van deze studie is de anti-aritmische werking van S44121 te onderzoeken versus placebo over een periode van 12 weken bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie, met een bestaande...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35783

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

S44121 -006

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

falen van de hartpomp functie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: IRIS (Institut de Recherche Internationales Servier)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aritmie, hartfalen, S44121

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het gemiddelde aantal premature ventriculaire complexen (PVC*s) per uur over een 48 uurs Holter (ECG) onderzoek. (centrale aflezing)

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: Secundaire eindpunten:

-Gemiddeld aantal premature ventriculaire complexen (PVC*s) per uur over een 24-uurs Holter (ECG) onderzoek: op W001 en W004 (centrale aflezing)

-Aanwezigheid van individuele aritmieën (in het bijzonder van ventriculaire oorsprong) op het Holter (ECG) onderzoek,

-Aanwezigheid van ventriculaire tachycardie (VT), ventriculaire fibrillatie (VF) en geschikte elektrische ICD-therapieën, geregistreerd op de ICD: op W000, W012 en W014 (centrale aflezing)

Andere eindpunten:

- NT-proBNP plasmaconcentratie: op W000 en W012 (centrale analyse),
- Echocardiografie (LVEF, en andere parameters): op W000 en W012 (locale analyse)
- NYHA functionele klassificatie op W000, W004, W008, W012 en W014

Tolerantie:

- rapportering van nevenwerkingen
- lichamelijk onderzoek (gewicht, systolische en diastolische bloeddruk bij elke visite)
- opvolging van concomitante medicatie
- ECG 12 geleidingen bij rust bij elke visite
- Pacing en defibrillatiedrempel gerapporteerd op de ICD
- opvolging van de biologische, hematologische parameters op W000 en W012

Pharmacokinetische bepalingen:

- Bepaling van de plasmaconcentratie van S44121 en zijn metabolieten: 1 afname tussen selectie en inclusie en 1 afname op W012 pre-dose (centrale analyse)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

S44121 is een benzothiazepine-derivaat en een selectieve type-2 cardiaal ryanodine kanaal complex stabilisator. RyR2 kanaal complexen zijn betrokken bij de intracellulaire calcium homeostase in de hartspiercellen; en deze is verstoord bij patiënten met chronisch hartfalen. S44121 zou hierdoor bij patiënten met chronisch hartfalen de verminderde myocard contractiliteit en het verhoogde risico op aritmieën kunnen verbeteren.

Het effect van S44121 (10mg/kg/dag) op aritmieën werd onderzocht in een muismodel voor chronisch hartfalen na myocard infarct geïnduceerd door volledige ligatie van de LAD. De behandeling werd ingezet 1 week na de ligatie en gedurende 3 weken aangehouden. De eerste resultaten toonden een anti-aritmisch effect van S44121 door daling van het aantal ventriculaire extrasystolen met 35% versus de placebogroep.

Bij gezonde vrijwilligers werd S44121 toegediend eenmalig tot 2000mg b.i.d. en gedurende 14 dagen tot 1000mg b.i.d.. S44121 werd goed verdragen tijdens de studie, zonder optreden van ernstige bijwerkingen.

Bij inname met voedsel is er een vertraging van de absorptie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is de anti-aritmische werking van S44121 te onderzoeken versus placebo over een periode van 12 weken bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie, met een bestaande geïmplanteerde cardioverter-defibrillator (ICD).

Het tolerantieprofiel van S44121 zal eveneens geëvalueerd worden.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, placebogecontroleerde, internationale, multicenter, exploratieve studie met 4 parallele groepen met een 3:1 randomisatie. Tot 160 patiënten kunnen geïnccludeerd worden.

Studieschema: zie protocol tabel 8.2-1

Schema van de visites:

- Selectie visite (SEL): start run-in periode met placebo
- Inclusie visite (na +/- 2 weken) (W000): start studiemedicatie
- Studie visites op week 1 (W001), week 4 (W004), week 8 (W008) en week 12 (W012)
- Stop studiemedicatie op visite van week 12
- Controle bezoek op week 14 (W014)

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 armen: placebo, 250mg S44121, 500mg S44121 en 1000mg S44121; orale inname tweemaal per dag tijdens de maaltijd

Inschatting van belasting en risico

De meest frequent nevenwerkingen in voorafgaand onderzoek met S44121 bij gezonde proefpersonen waren van gastro-intestinale aard, vooral misselijkheid en buikpijn. Deze waren mild van aard en voorbijgaand tijdens het onderzoek bij gezonde proefpersonen.

Er zijn op dit moment geen andere frequente gekende nevenwerkingen.

De mogelijke nevenwerkingen verbonden aan de bloedafnames zijn minimaal van

aard.

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
B-1070 Brussel
BE

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
B-1070 Brussel
BE

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)

Selectiecriteria:

- man/vrouw $\geq$ 18 jaar tem 80 jaar
- minstens 3 maanden een ICD voor primaire of secundaire preventie van ventriculaire aritmie

- minstens 6 maanden chronisch symptomatisch hartfalen, stabiel de laatste 4 weken voor de selectie
- ischemische of idiopathische gedilateerde cardiomyopathie is de primaire oorzaak
- NYHA klasse I, II of III
- optimale en stabiele behandeling en dosering voor chronisch hartfalen gedurende minstens 3 maanden voor de selectie
- behandeld met een maximaal tolereerbare dosis beta-blokker gedurende minstens 3 maanden voor de selectie (een lagere dosis kan gegeven worden dan de target dosis zoals aanbevolen in de ESC guidelines 2008)
- regelmatig sinusaal of atriaal hartritme , gepaced of spontaan, op voorwaarde dat de atriale contractie de ventriculaire contractie voorafgaat;Inclusiecriteria:
- een gedocumenteerd gemiddelde van minstens 100 PVC*s per uur, over een 48 uren Holter registratie, uitgevoerd tussen selectie en inclusie
- een gedocumenteerde LVEF <= 40% via echocardiografie, uitgevoerd tussen selectie en inclusie
- therapietrouw aan placebo (75%-130%)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste non-selectiecriteria:

- Zwangere vrouwen,
- Vrouwen die borstvoeding geven,
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen oestro-progestatieve, progestatieve of intra-uteriene anticonceptie gebruiken of vrouwen die oestro-progestatieve, progestatieve of intra-uteriene anticonceptie gebruiken maar overwegen om ze niet meer te gebruiken tijdens de geplande duur van het onderzoek,
- Deelname aan een ander geneesmiddelenonderzoek of device-onderzoek tijdens of gedurende de 30 dagen voor selectie. Geneesmiddelen die op de markt zijn maar gebruikt worden buiten de goedgekeurde indicaties worden beschouwd als onderzoeksmedicatie.
- Onstabiele toestand in de 4 weken voor selectie (bv. gedocumenteerde ziekenhuisopname voor verslechtering van chronisch hartfalen),
- Binnen de 3 maanden voor selectie: hartinfarct, onstabiele angina pectoris of coronaire revascularisatie, beroerte of TIA
- Ernstige valvulaire, congenitale hartaandoening of pericard aandoening
- Geplande operatie voor valvulaire hartziekte, of revascularisatie (PCI of CABG/bypassoperatie),
- Intracardiale thrombus,
- Actieve myocarditis,
- Vroegere harttransplantatie of op een lijst voor harttransplantatie,
- Cardiale resynchronisatietherapie (CRT) gestart binnen de 3 maanden voor selectie,
- Wijziging in de anti-aritmische medicatie of dosis binnen de 4 weken voor selectie,
- Gekeerde ventrikelfibrillatie of Torsade de Pointes episode binnen de 4 weken voor selectie,
- Voorgeschiedenis van cardioversie of ablatie voor VKF of voor VT binnen de 3 maanden voor selectie,

- AV-blok tweede of derde graad (geregistreerd op een ECG in rust),
- Gecorrigeerd QT interval duur (formule van Bazett) > 480 ms,
- Familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of aangeboren lang QT-syndroom,
- INR < 1.4 of > 3.4 bij patiënten op anti-vitamine K orale anticoagulantia
- Ernstige of ongecontroleerde hypertensie (SBD > 180 mmHg of DBD > 110 mmHg),
- Systolische bloeddruk < 90 mmHg,;Belangrijke non-inclusiecriteria:
- onstabiele toestand of verandering in de anti-aritmische medicatie of dosering sinds de selectie
- biologische parameters: Na of K buiten de referentiewaarden, creatinine > 200 μ mol/L, ALAT en/of ASAT > x3 ULN

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-10-2011
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	S44121
Generieke naam:	S44121

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2012
Soort:	Amendement
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	EUCTR2009-014940-12-NL
ISRCTN	ISRCTN14227980
CCMO	NL36274.018.11