

Effect van acute en chronische orale toediening van S44121 versus placebo op hartritmestoornissen tijdens inspanningsproeven bij patiënten met catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie type 1. Een gerandomiseerde, parallelle, internationale multicentrische studie, met een periode van 8 weken dubbel blind placebo gecontroleerd, gevolgd door een periode van 8 weken enkel blind. Een fase II exploratieve studie.

Gepubliceerd: 16-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het doel van het onderzoek is om het effect te evalueren van een enkele en chronische orale toediening van S44121 versus placebo op het voorkomen van hartritmestoornissen tijdens gestandaardiseerde inspanningsproeven bij patiënten met CPVT type 1....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37671

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie; erfelijke hartritme aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: IRIS (Institut de Recherches Internationales Servier)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aritmie, CPVT, ryanodine receptor modulator

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen voor werkzaamheid:

- gemiddeld aantal PVCs (primaire ventriculaire complex of ventriculaire extrasystole) per minuut tijdens de inspanningsproef , S44121 versus placebo

Primaire onderzoeksvariabelen voor veiligheid: S44121 versus placebo:

- ECG bij rust: hartritme, sinusritme, PR interval, QRS duur, QT interval en QRS axis
- 24 uren Holter monitoring
- aflezing van de ICD (ECG events en schokken) bij elk bezoek
- nevenwerkingen
- systolische en diastolische bloeddruk

- klinische bloedparameters (hematologie en biochemie)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen voor werkzaamheid: S44121 versus placebo:

- aantal PVCs tijdens de ergste minuut van de inspanningsproef (dit is de minuut met de hoogste frequentie aan PVCs)
- ventriculaire salvo's (minstens 3 opeenvolgende PVCs) tijdens de inspanningsproef
- het optreden van individuele cardiale aritmieën tijdens de inspanningsproef
- de drempel voor het sinusritme voor individuele aritmieën tijdens de inspanningsproef
- duur van de inspanningsproef

Andere onderzoeksvariabelen:

- De evaluatie van het effect van S44121 versus placebo op de levenskwaliteit, (vragenlijsten: RAND-36 en AF-QoL-18)
- De evaluatie van de farmacokinetiek van S 44121
- Het identificeren van genetische determinanten voor absorptie, distributie, metabolisme en excretie van S44121 (optioneel)
- Bijkomend zullen de karakteristieken en functionele eigenschappen van sommige RyR2 mutaties onderzocht worden in iPSCs-afgeleide cardiomyocytes van huidfibroblasten (optioneel)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie (CPVT) is een potentieel dodelijke ziekte gekenmerkt door adrenerge gemedieerde ventriculaire aritmieën. CPVT is één van de meest ernstige erfelijke aritmogenische ziektes en is de meest dodelijke ionen kanaal-geassocieerde oorzaak van plotselinge cardiale dood. De prevalentie van de ziekte is geschat op 1:10,000 in Europa (Orphanet, 2011).

Op dit moment is er geen behandeling om deze aandoening te genezen, maar behandelingen om hartritmestoornissen door activatie van het sympathetische zenuwstelsel te voorkomen, zijn beschikbaar. Bèta-blokkers zijn de vaste behandeling voor deze patiënten en zijn opgetitreerd op een individuele basis volgens verdraagzaamheid en controle van hartritmestoornissen gedurende inspanningsproeven. Ondanks een individueel geoptimaliseerde behandeling blijft de bescherming tegen hartritmestoornissen dikwijls onvoldoende en velen blijven symptomen en/of gedocumenteerde ventriculaire ritmestoornissen vertonen, tijdens inspanningsproeven. In deze gevallen is een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) de aanbevolen behandeling.

Gezien het sterfterisico en de onvolledige bescherming met huidige behandelingen is er een hoge medische nood voor deze patiënten. Het ziekte veroorzakend gen in CPVT type 1 is het ryanodine receptor 2 (RyR2) gen. Het gen codeert een ryanodine type 2 kanaal (RyR2), dat een belangrijke rol speelt in de intracellulaire calciumhuishouding in de hartspeer. Het nieuwe onderzoeksmiddel S44121, een benzodiazepine derivaat, handelt als een ryanodine receptor modulator en kan de herbinding verbeteren van calstabin-2 naar hypergefosforileerde RyR2 kanalen. Daarom kan dit middel nuttig zijn voor patiënten met CPVT type 1.

Tot nog toe werd S44121 aan ongeveer 165 gezonde vrijwilligers toegediend, oraal of intraveneus. Over het algemeen werd S44121 veilig bevonden wanneer het werd toegediend als een enkele dosis tot 2000 mg, als herhaalde orale dosis tot 13.5 dagen tot 1000 mg b.i.d., als i.v. bolus tot 1000 mg, en als infusie tot 6000 mg/72 h. Geen ernstige bijwerkingen, biologische abnormaliteiten, of abnormaliteiten in het elektrocardiogram (ECG) werden gemeld (Clinical investigator*s brochure, 2011). Een fase II verkennend onderzoek werd uitgevoerd om effecten op hartritmestoornissen te evalueren van drie enkele orale toedieningen van S44121 (500, 1000 en 1500 mg) tijdens inspanningsproeven bij patiënten met CPVT type 1 (n=14 patiënten). Voorlopige resultaten tonen een werkzaamheid onder de vorm van reduceren van PVCs per minuut bij ongeveer 30 % van de patiënten en een goede veiligheid. Geen ernstige bijwerkingen werden gemeld en alle patiënten hebben het onderzoek beëindigd. Op dit ogenblik wordt het middel ook onderzocht in chronisch hartfalen en tot nu toe werden 180 patiënten behandeld tot 3 maanden aan een dosis van 250 tot 1000 mg b.i.d. Mogelijke bijwerkingen na orale toediening zijn gerelateerd met het spijsverteringsstelsel zoals misselijkheid en buikpijn.

Met zicht op de preklinische en klinische data die een antiaritmische efficiëntie tonen en een goede verdraagzaamheid, is de voordeel-risico balans

gunstig betreffende het voorgestelde onderzoek.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om het effect te evalueren van een enkele en chronische orale toediening van S44121 versus placebo op het voorkomen van hartritmestoornissen tijdens gestandaardiseerde inspanningsproeven bij patiënten met CPVT type 1. De veiligheid van S44121 zal ook geëvalueerd worden.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II exploratieve, gerandomiseerde, parallelle, internationale multicentrische studie, met een periode van 8 weken dubbelblind placebo gecontroleerd, gevolgd door een periode van 8 weken enkelblind. 36 patiënten met een bevestigde diagnose van CPVT type 1 zullen geïnccludeerd worden. De totale duur van het onderzoek is maximaal 18 weken per deelnemer. Studieplan: zie protocol pag 19 (fig 8.2.1)

Onderzoeksproduct en/of interventie

S44121 (dosering 250 - 500 - 1000 mg) en placebo, inname tweemaal per dag een periode van 8 weken dubbelblind placebo gecontroleerd, gevolgd door een periode van 8 weken enkelblind. Schema van de bezoeken: - pre-selectiebezoek (Pre-SEL): bevestiging van de diagnose van CPVT - selectiebezoek (SEL): start run-in behandeling, single blind placebo, tweemaal per dag , duur: 1 tot 14 dagen - inclusiebezoek (W000): start dubbel-blinde medicatie: S44121 of placebo, tweemaal per dag - duur: 8 weken - bezoeken op W001, W004 en W008 - 4 weken enkelblinde periode tussen W008 en W012: S44121 aan 1000mg , tweemaal per dag - enkelblinde periode (1-4 weken) tot bezoek op W016: placebo, tweemaal per dag

Inschatting van belasting en risico

Volgende onderzoeken moeten door de deelnemers ondergaan worden:

- Inspanningsproeven: 2 (tot 3) tijdens het selectiebezoek om te bepalen of de deelnemer in aanmerking komt voor het verdere verloop van het onderzoek. De eerste proef moet 2 uur na inname van de betablokker worden gestart, de tweede proef nog 2uur later. Dit betekent een bijkomende tijdsinvestering voor de deelnemer. Tijdens een inspanningsproef dient de deelnemer ongeveer 10 minuten te fietsen naargelang de fysieke conditie terwijl een ECG wordt genomen. De juiste duur van de inspanningsproef zal bepaald worden door de deelnemer en door de onderzoeksarts. Alle inspanningsproeven zullen worden uitgevoerd onder strikt medisch toezicht. De resultaten van de gestandaardiseerde inspanningsproeven worden gebruikt om het primaire eindpunt van het onderzoek te evalueren.
- 24uurs Holter onderzoek. Weinig belastend voor de deelnemer. Er is een

Holteronderzoek op inclusie en het bezoek op week 8 (op week 4 en week 12 is het optioneel).

- 2 vragenlijsten moeten ingevuld worden door de deelnemer op inclusie en de bezoeken van week 4, 8 en 12. Er zijn 36 vragen over levenskwaliteit en 18 vragen over de hartziekte zelf. Deze zijn opgesteld in het Nederlands.
- Bloedmonsters voor analyse van hematologie en biochemie: op inclusie, bezoek van week 8 - 12 - 16. Deze worden nuchter afgenomen omdat voeding een invloed kan hebben op bepaalde parameters (zoals bloedsuikerspiegel en cholesterol) en de resultaten kan beïnvloeden.
- De bloedmonsters voor farmacokinetische analyse (3 per bezoek, op week 4 - 8 - 12) zijn een bijkomende tijdsinvestering en belasting voor de deelnemers. De derde afname moet 4 uur na inname van de studiemedicatie gebeuren op week 4 en 3 uur na de inname op week 12. Voor de aanwezigheid in het ziekenhuis van meer dan 3 uur tijdens deze bezoeken, krijgt de deelnemer een vergoeding. Wanneer meerdere bloedmonsters worden genomen tijdens hetzelfde bezoek, kan de arts een catheter plaatsen tijdens de duur van het bezoek om de bloedafnames te vergemakkelijken en te vermijden dat er telkens opnieuw moet worden geprikt. Gedurende het ganse onderzoek zal er in totaal 100 ml bloed worden afgenomen over een periode van 18 weken.
- Bloedmonsters voor farmacogenetische analyse (eenmaal op bezoek van week 4): deelname hieraan is optioneel (akkoord van de deelnemer is nodig)
- Huidbiopsie (eenmaal): deelname hieraan is optioneel (akkoord van de deelnemer is nodig). De huid wordt lokaal verdoofd. Een minimaal oppervlak (meestal thv de onderrug), zo groot als de top van een pen, zal worden weggenomen. De deelnemer kan hiervan ongemak ondervinden, het risico op ernstige nevenwerkingen is minimaal.

Tot hiertoe werden bij gezonde vrijwilligers en patiënten met chronisch hartfalen gelijkaardige dosissen S44121 tot een periode van 3 maanden toegediend. Bij patiënten met CPVT werd S44121 toegediend gedurende 2 dagen en de medicatie werd goed verdragen. Mogelijke bijwerkingen van S44121 zijn gerelateerd met het spijsverteringsstelsel zoals misselijkheid, indigestie en buikpijn. Er kunnen altijd andere risico's en ongemakken voorkomen die tot nog toe onbekend zijn en dus nog niet kunnen worden voorspeld.

De pre-klinische en klinische data tonen anti-aritmogene effecten aan van S44121, een gunstig tolerantieprofiel en een positieve benefit-risk balans. De DSMB volgt de veiligheid op van de patiënten tijdens de studie. Op 10/10/2012 waren wereldwijd 5 patiënten geïncludeerd in deze studie. Eén patiënt heeft een ventriculaire fibrillatie gehad 2 dagen na de eerste studiemedicatie toediening en werd van de studie gehaald. Na grondige evaluatie van dit voorval, alsook van de gegevens van andere lopende studies met S44121, heeft de DSMB beslist dat de studie op een veilige wijze verdergezet kan worden met inclusie van nieuwe patiënten, op voorwaarde dat enkel patiënten met een ICD geïncludeerd worden. Het studieprotocol werd op grond hiervan gewijzigd.

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
BE

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
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)

- Man of vrouw, 18 jaar of ouder
- gedocumenteerde diagnose van CPVT type 1
- Behandeling met bèta-blokker
- Met een ICD voor primaire of secundaire preventie van ventriculaire arritmie
- De kwalificatie inspanningsproeven moeten beantwoorden aan een vooraf vastgelegde mate van ernst en stabiliteit van de ziekte

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ECG in rust met een abnormaliteit die een goede interpretatie kan belemmeren tijdens de inspanningsproeven,
- Chronisch hartfalen,
- Structurele aangeboren hartziekte,

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:	15-12-2011
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	S44121
Generieke naam:	S44121

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
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	EUCTR2011-000579-15-NL
CCMO	NL38555.018.11