

Een multicentrisch, dubbelblind, placebo gecontroleerde fase 3 studie naar de veiligheid en werkzaamheid van selexipag op de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

Gepubliceerd: 04-06-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Primaire doelstelling* Het effect aantonen van ACT-293987 op de tijd tot de eerste morbiditeit en mortaliteit (MM) event bij patiënten met PAHSecundaire doelstelling* Het effect aantonen van ACT-293987 op de inspanningscapaciteit en andere...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39263

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GRIPHON (Prostacycline (PGI₂) Receptor agonist In PAH)

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

pulmonale arteriële hypertensie; hoge bloeddruk in de longbloedvaten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Prostacyclinereceptoragonist, pulmonale arteriële hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Tijd tot eerste door CEC bevestigde morbiditeit en mortaliteit (MM) event,

tot aan 7 dagen na de laatste studiemedicatie inname gedefinieerd als:

- overlijden (sterfte door alle oorzaken)

of

- ziekenhuisopname wegens verslechtering van PAH

of

- verslechtering van PAH leidend tot de noodzaak tot longtransplantatie of

atriale ballonseptostomie

of

- start van parenterale behandeling met prostanoïden of chronische

zuurstoftoediening veroorzaakt door verslechtering van PAH

of

- progressie van de aandoening (patiënten in veranderde NYHA/WHO functionele

klasse II-III bij baseline) bevestigd door:

* daling in 6MWD ten opzichte van baseline (* 15%, bevestigd door twee tests op

verschillende dagen binnen 2 weken) en

* verslechtering van NYHA/WHO functionele klasse

of

- progressie van de aandoening (patiënten in veranderde NYHA/WHO functionele klasse III-IV bij baseline) bevestigd door:

- * daling in 6MWD ten opzichte van baseline (* 15%, bevestigd door 2 tests op verschillende dagen binnen 2 weken) en
- * noodzaak van aanvullende specifieke PAH-behandeling.

MM events zullen in een geblindeerde wijze worden beoordeeld door een onafhankelijke Critical Event Commissie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- * Verandering van baseline tot week 26 in 6MWD gemeten vóór inname van de studiemedicatie
- * Afwezigheid van verslechtering in gewijzigde NYHA/WHO functionele klasse tussen baseline en week 26
- * Verandering in Borg Dyspnoe Index (BDI) tussen baseline en week 26
- * Tijd tot overlijden tot aan sluiting van de studie
- * Verandering tussen baseline en week 26 in de subschaal *Kortademigheid* van de score voor *Symptomen* in de CAMPHOR-vragenlijst (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) (bij geselecteerde centra) (niet in Nederland)
- * Verandering tussen baseline en week 26 in de score voor *Symptomen* van de CAMPHOR-vragenlijst (bij geselecteerde centra)(niet in Nederland)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het geneesmiddel dat bij dit onderzoek wordt getest heet ACT-293987. Het is een non-prostanoid IP receptor agonist. Het is vele malen specifiker voor en potenter in het activeren van de humane IP receptor dan de huidige IP receptor agonisten.

Patiënten met PAH hebben een deficiëntie in prostacycline en PGI₂ synthase, waardoor er een onbalans ontstaat in prostacycline (PGI₂) en zijn fysiologische antagonist thromboxane A₂ (TXA₂). Deze bevinding hebben geleid tot het besef dat het richten op de PGI₂ route met IP receptor agonisten gunstig kan zijn. Prostacycline (epoprostenol) en analogen zoals treprostinil (intraveneus, subcutaan en inhalering) en iloprost (inhalering) zijn al goedgekeurd bij een behandeling voor PAH. Een oraal beschikbaar medicijn, zoals ACT-293987, kan een significante verbetering leveren in de behandelingsmogelijkheden voor deze patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- * Het effect aantonen van ACT-293987 op de tijd tot de eerste morbiditeit en mortaliteit (MM) event bij patiënten met PAH

Secundaire doelstelling

- * Het effect aantonen van ACT-293987 op de inspanningscapaciteit en andere secundaire en exploratieve eindpunten

bij patiënten met PAH

- * Het effect onderzoeken van ACT-293987 op de veiligheid en verdraagbaarheid bij patiënten met PAH

Onderzoeksopzet

Multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase-III studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen tweemaal daags een ACT-293987 tablet of een Placebo, in de ochtend en in de avond. Met tussenpozen van een week (geplande telefoongesprekken of visites) worden de patiënten opgetitreerd in stappen van 200 µg tweemaal daags totdat de individuele maximaal getolereerde dosis (MTD) is bereikt binnen het dosisbereik van tweemaal daags maximaal 1600 >g. Als de onderzoeker ongerust is over de verdraagbaarheid voor een patiënt, wordt de dosis van de patiënt verlaagd tot het vorige dosisniveau. In week 12 (gepland telefoongesprek) wordt de MTD voor iedere patiënt definitief vastgesteld en deze

dosis moet vervolgens ongewijzigd blijven gedurende de laatste 14 weken (vanaf week 12) tot de beoordeling in week 26 (visite 5) van het primaire eindpunt, verandering in 6MWD. Randomisatie vindt plaats in een 1:1 verhouding ACT-293987:placebo.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de screening en bij baseline wordt standaard een lichamelijk onderzoek en een uitgebreid laboratoriumonderzoek gedaan. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt een zwangerschapstest gedaan. Bij baseline wordt er ook een ECG gemaakt. Het ECG en volledig laboratorium wordt herhaald op week 4, week 8, week 16, maand 6, vervolgens elke 6 maanden en ook aan het einde van de studie. De risico's die voor proefpersonen zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek staan beschreven onder E9.

Pulmonaal Arteriële Hypertensie is een ernstige, niet te genezen ziekte 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 patiënten.

Prostacycline en soortgelijke middelen zijn geregistreerd voor PAH. Echter, de routes van toediening zijn niet altijd comfortabel. Subcutane toediening, intraveneuze toediening en inhalering hebben nadelen als pijn op injectieplaats, ontstekingen aan de huid, locale pijn, toedieningsschema van 6 tot 9 keer per day. Een oraal beschikbaar medicijn, zoals ACT-293987, kan een significante verbetering leveren in de behandelingsmogelijkheden voor deze patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
Allschwil 4123
CH

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
Allschwil 4123
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)

- Een ondertekende toestemmingsverklaring alvorens met enige voor de studie vereiste procedure wordt gestart.
- Mannelijke en vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 18 jaar tot en met 75 jaar met symptomatische PAH
- Gedocumenteerde hemodynamische diagnose van PAH.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die prostacycline (epoprostenol) of prostacyclineanaloga (bv. treprostinil, iloprost, beraprost) hebben gekregen minder dan 1 maand vóór de baselinevisite, of voor wie is gepland dat ze één van deze geneesmiddelen tijdens de studie krijgen.
- Patiënten met matige of ernstige obstructieve longaandoening.
- Patiënten met matige of ernstige restrictieve longaandoening.
- Patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughclassificatie B en C).
- Patiënten met gedocumenteerde disfunctie van de linker hartkamer.
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Patiënten met een BMI <18.5 Kg/m².

Onderzoekopzet

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:	27-04-2011
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selexipag
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2013
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	EUCTR2009-014490-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01106014
CCMO	NL30641.029.10