

Een dubbelblinde werkzaamheids- en veiligheidsstudie van de fosfodiësterase type 5-remmer Tadalafil bij pediatrische patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Gepubliceerd: 31-05-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstellingen: Periode 1: * Voor de regulatoire beoordeling in de Verenigde Staten (VS) is de primaire doelstelling van periode 1 de beoordeling van de werkzaamheid van tadalafil vergeleken met placebo bij de verbetering van de gelopen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41448

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

H6D-MC-LVHV

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

pulmonale arteriële hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pediatrie, pulmonale arteriële hypertensie, tadalafil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Primaire metingen (periode 1):

Voor de regulatoire beoordeling in de EU is de primaire meting voor de werkzaamheid de tijd tot het eerste optreden van een CW (klinische verslechtering).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire metingen (periode 1):

* 6MW-afstand in meter, gemeten in een subset patiënten die * 6 tot < 18 jaar oud zijn en die qua ontwikkeling in staat zijn om een 6MW-test uit te voeren (voor de regulatoire beoordeling in de EU).

Secundaire metingen (periode 2):

* Incidentie van CW en tijd tot CW

Bijkomende metingen (periode 1):

* Functionele WHO-classificatie

* Cardiale MRI-parameters:

- LV-ejectiefractie

- RV-einddiastolisch volume

- RV-eindsystolisch volume
- RV-ejectiefractie
- * Echocardiografieparameters:
 - systolische excursie annulair vlak tricuspidalis (TAPSE)
 - excentriciteitsindex
 - pericardiale effusie
 - maximale tricuspidalisregurgitatiesnelheid

* NT Pro BNP-concentraties.

Bijkomende metingen (periode 2):

* 6MW-afstand in meter, gemeten bij patiënten die * 6 oud zijn en die qua ontwikkeling in staat zijn om een 6MW-test uit te voeren.

* Functionele WHO-classificatie

Veiligheid: Periode 1: De veiligheid tijdens periode 1 zal worden beoordeeld aan de hand van ongewenste voorvallen, met inbegrip van afwijkingen gedetecteerd via ECG of lichamelijk onderzoek, klinisch-chemisch onderzoek en hematologiepanels, urineonderzoek, ademhaling, pols en temperatuur, en oogonderzoeken.

Periode 2: Ongewenste voorvallen, veranderingen in lichaamsgewicht en lengte, inhibine-B-biomarker (alleen mannelijke patiënten), oogonderzoeken,

Tanner-schaal en intelligentietests en gelijktijdig gebruikte medicijnen.

Gezondheidsresultaten:

* CGI-I, CHQ-PF28 (bij patiënten * 5 jaar oud).

Farmacokinetiek: Beoordeling populatie-PK van plasmatadalafilconcentraties bij

steady-state.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel zijn er in de Verenigde Staten (VS) geen therapieën goedgekeurd voor de behandeling van kinderen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Er is echter een groeiende hoeveelheid bewijs dat het gebruik van therapieën die goedgekeurd zijn voor de volwassen bevolking met PAH, ondersteunt, wat heeft geleid tot het wijdverbreid off-label-gebruik in de pediatrische populatie. Er blijft echter een noodzaak voor gedegen gegevens om voorschrijvende artsen te informeren in verband met de veiligheid en werkzaamheid van alle behandelingsopties, met inbegrip van tadalafil, bij de pediatrische PAH-populatie.

Dit is de eerste fase 3-studie van tadalafil voor gebruik als behandeling van PAH bij pediatrische patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Periode 1:

* Voor de regulatoire beoordeling in de Verenigde Staten (VS) is de primaire doelstelling van periode 1 de beoordeling van de werkzaamheid van tadalafil vergeleken met placebo bij de verbetering van de gelopen afstand in de 6-minuten-wandeltest (6MW) vanaf de baseline tot week 24, zoals beoordeeld in een subset van patiënten *6 tot <18 jaar oud die qua ontwikkeling in staat zijn een 6MW test uit te voeren.

* Voor de regulatoire beoordeling in de Europese Unie (EU) is de primaire doelstelling van periode 1 de beoordeling van de werkzaamheid van tadalafil vergeleken met placebo, zoals gemeten door de tijd tot een klinische verslechtering (CW, clinical worsening) bij pediatrische PAH-patiënten tot week 24.

Periode 2: De primaire doelstelling van periode 2 is de beoordeling van de veiligheid van tadalafil op de lange termijn terwijl continu toegang tot tadalafil wordt gegeven voor pediatrische patiënten met PAH die in periode 1 deelnamen.

Secundaire doelstellingen:

Periode 1: De secundaire doelstellingen van periode 1 zijn als volgt:

* Beoordelen van de werkzaamheid van tadalafil vergeleken met placebo op de tijd tot CW (voor de regulatoire beoordeling in de VS) en de incidentie van CW .

* Beoordelen van de werkzaamheid van tadalafil vergeleken met placebo op de afstand na een 6-minuten-wandeltest (6MW) bij een subset patiënten * 6 tot < 18 jaar oud, die qua ontwikkeling in staat zijn om een 6MW-test uit te voeren

(voor de regulatoire beoordeling in de EU).

* Karakteriseren van de populatiefarmacokinetiek (PK) van tadalafil bij pediatrische pulmonale arteriële hypertensie (PAH)-patiënten.

* Beoordelen van de veiligheid van tadalafil in vergelijking met placebo.

Periode 2: De secundaire doelstelling van periode 2 is de beoordeling van de incidentie van en de tijd tot CW.

Onderzoeksopzet

Een fase 3-, internationale, gerandomiseerde multicenter, 2-perioden-, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van een toevoeging (naast de huidige endotheline-receptorantagonist [ERA) van de patiënt), voor de beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, en bevolkings-PK van tadalafil bij pediatrische patiënten met PAH.

De screenings- en geschiktheidsevaluatie zal tijdens een ongeveer 28 dagen durende periode voorafgaand aan de randomisatie en de toediening van tadalafil worden uitgevoerd. Periode 1 is een studiegeneesmiddelbehandelingsfase van 24 weken. Tijdens deze studieperiode blijven patiënten een stabiele ERA-therapie ontvangen. Periode 2 is een open-labelverlengings (OLE)-periode waarin de langetermijnveiligheid van tadalafil wordt beoordeeld terwijl er voortdurend toegang is tot tadalafil voor pediatrische patiënten die periode 1 voltooien. Patiënten die starten in periode 1 van de studie worden gestratificeerd in 1 tot 3 gewichtscohorts verdeeld op basis van hun gewicht op het moment van het screeningsbezoek (zwaargewicht: ≥ 40 kg; middelgewicht: ≥ 25 kg tot < 40 kg; of lichtgewicht: < 25 kg) en worden dan gerandomiseerd naar tadalafil of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Periode 1: Tadalafil, 5 mg tot 40 mg, afhankelijk van behandelingscohort, een keer per dag gegeven als tabletten van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg of 2,5 mg/ml oraal gegeven tadalafilsuspensie. Periode 2: Patiënten die tadalafil in periode 1 ontvangen, gaan verder op dezelfde dosis in periode 2. Patiënten die placebo ontvangen in periode 1, krijgen tadalafil in periode 2 op de overeenkomstige tadalafil-dosis in de gewichtsgroep van die patiënt. Alle patiënten in periode 2 krijgen ten minste 2 jaar lang tadalafil. Referentitherapie, dosis en wijze van toediening of vergelijkende interventie: Periode 1: Overeenkomstig placebo Periode 2: Geen vergelijkingsproduct tijdens periode 2.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel tadalafil.

Een overzicht hiervan treft u in bijlage 3 van het informatie en toestemmingsformulier voor ouders.

Er zijn ook risico's verbonden aan de studieprocedures. Deze worden eveneens beschreven in bijlage 3. Een groot deel van deze procedures maakt deel uit van de standaardbehandeling.

Daarnaast kunnen de combinaties van geneesmiddelen en de onderzoeksprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center NA
Indianapolis IN 46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center NA
Indianapolis IN 46285
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

[1] * 6 maanden tot < 18 jaar oud

[2] Diagnose van PAH die ofwel:

- idiopathisch is, met inbegrip van erfelijkheid;
 - gerelateerd is aan een bindweefselaandoening;
 - gerelateerd is aan anorexigeengebruik;
 - geassocieerd is aan chirurgisch herstel van een eenvoudige congenitale systemische tot pulmonale shunt (bijv. atriumseptumdefect, ventrikelseptumdefect, open ductus arteriosus) met een duur van ten minste 6 maanden
- [3] In de voorgeschiedenis een diagnose van PAH, vastgesteld bij een gemiddelde pulmonale arteriedruk (mPAP) in rust van ≥ 25 mm Hg, pulmonale arteriële wiggedruk van ≥ 15 mm Hg en een pulmonale vasculaire weerstand (PVR) van ≥ 3 Wood-eenheden via rechterhartkatheterisatie (RHC). In het geval dat er tijdens RHC geen pulmonale arteriële wiggedruk kan worden verkregen, kunnen patiënten met een linksventriculaire einddiastolische druk (LVEDP) < 15 mm Hg, met normale linkerhartfunctie en afwezigheid van mitrale stenose op een echocardiografie, in aanmerking komen voor inschrijving.
- [4] WHO-functionele klasse II of III (bij screening)
- [5] Ontvangt een endotheline-receptorantagonist (ERA, bijv. bosentan of ambrisentan) en moet gedurende ten minste 12 weken vóór de screening op een onderhoudsdosis zonder enige dosismwijziging zitten (anders dan op gewicht gebaseerde aanpassingen) en bij de screening een aspartaattransaminase (AST)/alaninetransaminase (ALT) van < 3 keer de bovengrens van normaal (ULN) hebben.
- [6] Als deze conventionele PAH-medicatie, met inbegrip van maar niet beperkt tot antistollingsmiddelen, diuretica, digoxine en zuurstoftherapie krijgt, moet de patiënt gedurende ten minste 4 weken vóór de screening op stabiele doses zitten zonder enige verandering (anders dan op gewicht gebaseerde aanpassingen).
- [7] Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de screening een negatieve zwangerschapstest hebben. Vrouwelijke patiënten moeten ermee instemmen zich tijdens de studie te onthouden van seksuele activiteit of 2 verschillende betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken zoals bepaald door de onderzoeker.
- [8] Schriftelijke geïnformeerde toestemming van ouders (en geschreven toestemming van patiënten in de juiste leeftijd).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- [1] Pulmonale hypertensie gerelateerd aan condities anders dan bovenstaand gespecificeerd.
- [2] In de voorgeschiedenis een linkszijdige hartaandoening, met inbegrip van een van de volgende:
- klinisch significante (pulmonale arteriële occlusiedruk [PAOP] ≥ 15 mm Hg) aorta- of mitralisklepaandoening (d.w.z. aortastenose, aorta-insufficiëntie, mitralisstenose, matige of ernstiger mitralisregurgitatie);
 - constrictieve pericarditis;
 - restrictieve of congestieve cardiomyopathie;
 - linkerventrieklejectiefractie $< 40\%$ bij multigated radionucleotide-angiogram (MUGA), angiografie of echocardiografie;
 - linkerventrikelverkortingsfractie $< 22\%$ via echocardiografie;
 - levensbedreigende cardiale aritmieën;

- symptomatisch coronaire arteriële aandoening binnen 5 jaar van de ingang van de studie.
- [3] Voorgeschiedenis van atriale septostomie of Potts-shunt binnen 3 maanden voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
- [4] Niet herstelde congenitale hartaandoening.
- [5] In de voorgeschiedenis angina pectoris of andere conditie die werd behandeld met lang- of kortwerkende nitraten binnen 12 weken vóór toediening van het studiegeneesmiddel.
- [6] WHO functionele klasse waarden van I of IV ten tijde van screening.
- [7] Ernstige leverstoornis, Child-Pugh-graad C.
- [8] Ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als het krijgen van nierdialyse of met een gemeten of geschatte creatinineklaring (CC) < van 30 ml/min (Schwartz-formule).
- [9] Netvliesstoornis (bijv. erfelijke netvliesstoornissen, retinopathie van de preterme patiënt en ander netvliesstoornissen).
- [10] Ernstige hypotensie of niet gecontroleerde hypertensie zoals bepaald door de onderzoeker.
- [11] Significante parenchymale longaandoening of bronchopulmonale dysplasie.
- [12] Bronchopulmonale dysplasie.
- [13] Gelijktijdige fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmertherapie (sildenafil of vardenafil) of heeft een PDE5-remmertherapie gekregen binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste studiegeneesmiddeldosering (dag 1, bezoek 2).
- [14] Gelijktijdige therapie met prostacycline of analoog.
- [15] Heeft in het verleden deze studie (LVHV) voltooid of is ermee gestopt, of aan enige andere studie die tadalafil onderzoekt.
- [16] Gestartte of afgebroken chronische conventionele PAH-medicatie, met inbegrip van maar niet beperkt tot: diuretica, anticoagulantia, digoxine en zuurstoftherapie binnen 4 weken na screening.
- [17] Wordt momenteel behandeld met doxazosine, nitraten of krijgt een kankertherapie.
- [18] Huidige behandeling met potente CYP3A4-remmers, zoals antiretrovirale therapie (proteaseremmer), systemische ketoconazol of systemische itraconazol of chronisch gebruik van potente CYP3A4-inductoren zoals rifampicine.
- [19] Geschiedenis van zichtverlies aan 1 oog door nonarteriele anterieure ischemische optische neuropathie (NAION), o afhankelijk van of deze episode verband hield met eerdere blootstelling aan een fosfodiësterase type 5 (PDE5) remmer.
- [20] Gelijktijdige behandeling met oplosbare guanylaat cyclase stimulators (zoals riociguat) of eerdere behandelingen met oplosbare guanylaat cyclase stimulators binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling (Dag 1, Bezoek 2)

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:	11-03-2014
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adcirca
Generieke naam:	Tadalafil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cialis
Generieke naam:	Tadalafil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tadalafil
Generieke naam:	Tadalafil

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2012-002354-23-NL
CCMO	NL43901.042.13