

Een multinationalaal, multicentrisch onderzoek ter beoordeling van de effecten van orale sildenafil op de mortaliteit bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Gepubliceerd: 29-01-2015 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

In dit klinisch onderzoek worden de relatieve effecten van sildenafil op de mortaliteit bij toediening van de drie hierboven genoemde doses aan volwassenen met PAH geëvalueerd. Verder zullen ook de relatieve effecten op de klinische verergering en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41536

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A1481324 (209264)

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

PAH, Pulmonale Arteriele Hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosis, PAH, Pulmonale Arteriele Hypertensie, Sildenafil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot overlijden (mortaliteit)

Secundaire uitkomstmaten

Tijd tot eerste optreden (klinische verergering); en 6MWD in maand 6 en 12.

Klinische verergering wordt voor het doel van dit onderzoek gedefinieerd als:

- Overlijden door alle oorzaken;
- Niet-electief ziekenhuisverblijf voor verergering van PAH (onder andere rechterhartfalen [RHF], aanvang met IV prostanoïden, longtransplantatie of septostomie); of
- Ziekteprogressie (gedefinieerd als een afname van 15% ten opzichte van de baseline in de 6MWD-test, bevestigd door een 2e test binnen 2 weken (mag niet op dezelfde dag plaatsvinden) en verslechterende functioneringsklasse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paragraaf 1 van het protocol AM1 van 18-Nov-14 bevat een meer gedetailleerd overzicht van de achtergrond. Hieronder volgt een vertaling van de voornaamste onderdelen in paragraaf 1.

Evenals andere op PAH gerichte geneesmiddelen is sildenafil goedgekeurd voor gebruik door volwassenen op grond van kortetermijnonderzoeken die verbetering van de oefencapaciteit als primair eindpunt hadden. In deze onderzoeken werd in het primaire eindpunt bij gebruik van hogere doses geen grotere werkzaamheid bereikt. Daarom is behandeling met doses van meer dan 20 mg TID (driemaal daags) op de huidige etiketten in de VS niet aanbevolen. Hoewel er uit langdurige, open-label verlengingsonderzoeken heel wat gegevens bestaan over volwassenen met PAH die doses tot 80 mg TID gebruikten, zijn er geen gecontroleerde gegevens en is het effect van sildenafil op het risico van overlijden onbekend.

[*]

De motivering voor het opnemen van de dosis van 5 mg TID in dit onderzoek is dat de minimale werkzame dosis van sildenafil niet bekend is. De resultaten van A1481244 bij volwassenen met PAH [*] toonden aan dat de verandering ten opzichte van de baseline in de 6MWD klinisch significant was in de groepen van 5 en 20 mg (gemiddelde veranderingen van respectievelijk 41 m en 38 m), maar kleiner en niet klinisch significant was in de groep van 1 mg (gemiddelde verandering van 14 m). Zo bleek in dit onderzoek dat een dosis van 5 mg TID een soortgelijk effect op de oefencapaciteit had als 20 mg TID. Daarom is het belangrijk om te evalueren of doses van minder dan 20 mg TID net zo effectief en relatief veiliger kunnen zijn dan de huidige aanbevolen dosis van 20 mg bij gebruik voor langetermijnbehandeling van PAH bij volwassenen.

Doel van het onderzoek

In dit klinisch onderzoek worden de relatieve effecten van sildenafil op de mortaliteit bij toediening van de drie hierboven genoemde doses aan volwassenen met PAH geëvalueerd. Verder zullen ook de relatieve effecten op de klinische verergering en de looptijd in 6 minuten (6MWD) beoordeeld worden.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in parallelle groepen. Volwassen proefpersonen met PAH worden in een verhouding van 1:1:1 willekeurig ingedeeld bij een van drie doseringsgroepen (5 mg, 20 mg en 80 mg TID) en gestratificeerd volgens behandeling voor PAH bij toetreding (geen eerdere behandeling voor PAH vs. wel behandeling voor PAH) en etiologie van PAH (idiopathisch vs. een gevolg van CTD/operatief herstel).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patient krijgt studiemedicatie met een dosis afhankelijk van de groep waartoe hij/zij aan is toegewezen (driemaaldaags 5, 20 or 80 mg). Daarnaast nemen zij 6 placebo tabletten per dag.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van sildenafil, die zijn vastgesteld bij 3% van de proefpersonen of meer, en die vaker voorkwamen dan bij proefpersonen die placebo kregen:

- * Epistaxis (bloedneus)
- * Hoofdpijn
- * Dyspepsie (gestoorde spijsvertering)
- * Rood aanlopen (rood gezicht)
- * Insomnia (slapeloosheid)
- * Erytheem (rode huiduitslag)
- * Dyspneu (moeite met ademen)
- * Rhinitis (ontsteking van het neusslijmvlies)
- * Nasale congestie (verstopte neus)
- * Oedeem (zwellen)
- * Pijn in ledematen (armen/benen)
- * Diarree

Zie voor meer bekende risico's van het onderzoeksgeneesmiddel bijlage 3 van het informatie- en toestemmingsformulier voor patiënten en de onderzoekersbrochure. Net als bij alle medische onderzoeken kunnen er ook risico's zijn die momenteel onbekend en onverwacht zijn.

Risico's van de onderzoeksprocedures:

Risico's en mogelijke ongemakken die men door de onderzoeksprocedures kan ondervinden, zijn onder meer:

- * Bloedafname: Een bloedafname kan flauwvallen, ontsteking van de ader, pijn, blauwe plekken of bloedingen op de plaats van de naaldprik veroorzaken. Er is ook een kleine kans op infectie. Bij patiënten die de onderzoeksbehandeling krijgen en het hele onderzoek voltooien, wordt er ongeveer 96,3 ml bloed afgenomen.
- * Ecg: Mogelijke risico's van een ecg zijn irritatie van de huid en huiduitslag door de gebruikte gel of door het dragen of verwijderen van de plakkers.
- * Röntgenfoto van de borstkas: Het risico door blootstelling aan straling bij het maken van een röntgenfoto van de borstkas is minimaal. De typische stralingsdosis bij een röntgenfoto van de borstkas is voor een volwassene ongeveer 0,02 mSv (2 mrem); dit is ongeveer dezelfde hoeveelheid straling die u zou krijgen door een cross-country vlucht te maken.

Belasting voor de patiënt:

- * 9 tabletten per dag innemen.
- * Tijdens het hele onderzoek en nog 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel anticonceptiemethoden gebruiken.
- * Geen bosentan, riociguat, nitraten en stikstofmonoxide nemen.
- * Geen andere medicijnen nemen zonder dit tegen de hoofdonderzoeker (Principal Investigator, PI) te zeggen.
- * Een dagboek bijhouden.
- * Het ziekenhuis bezoeken en de beoordelingen laten uitvoeren die in het activiteitschema op blz. 7 van het protocol van 25 sep 13 vermeld staan.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

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)

1. Proefpersonen van * 18 en < 75 jaar oud met een van de volgende aandoeningen:
 - a. Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (IPAH); of
 - b. PAH ten gevolge van bindweefselziekte (connective tissue disease, CTD); of
 - c. PAH met operatief herstel (minstens 5 jaar eerder) van atriumseptumdefect (ASD), ventrikelseptumdefect (VSD), patent ductus arteriosus (PDA) en aortopulmonaal venster.
2. De PAH moet onlangs gediagnosticeerd zijn door een rechter hartkatheterisatie binnen de 12 maanden vóór randomisatie (gemiddelde pulmonale arteriële druk (mean pulmonary

- artery pressure, mPAP)) * 25 mmHg in rust, pulmonale capillaire wiggedruk (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) of einddiastolische druk in het linkerventrikel (left ventricular end diastolic pressure, LVEDP) * 15 mmHg, en pulmonale vasculaire resistentie (PVR) > 4 mmHg/L/min of 320 dynes*sec/cm⁵);
3. Geen eerdere lange termijnbehandeling met een PDE-5-remmer (eerder gebruik van PDE-5-remmers voor erectiele disfunctie of eerder beperkt gebruik bij een studie (max 4 weken) met de vereiste dat niet gestopt werd voor gebrek aan effectiviteit of adverse event, maken een proefpersoon niet ongeschikt voor het onderzoek);
 4. PAH van Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) functionele klasse II-IV;
 5. Looptijd in 6 minuten (6-minute walking distance, 6MWD) * 50 m bij de baseline.
 6. Onvruchtbare mannen en vrouwen of vruchtbare vrouwen die akkoord gaan met gebruik van een zeer doeltreffende anticonceptiemethode gedurende het hele onderzoek en ten minste 28 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling. Vrouwelijke proefpersonen die als onvruchtbaar beschouwd worden zijn vrouwen die aan minstens een van de volgende criteria voldoen:
 - a. een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale oöforectomie ondergaan hebben;
 - b. een medische bevestiging van ovarieel falen hebben; of
 - c. postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als het uitblijven van de regelmatige menstruatieperioden gedurende minstens 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak en een FSH (Follikel Stimulerend Hormoon)-gehalte in serum binnen de referentiewaarden van het laboratorium voor postmenopauzale vrouwen.
 7. Bereid en in staat zijn om de afspraken voor de geplande bezoeken na te komen, en om zich te houden aan het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures; en
 8. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier, dat aantoont dat de proefpersoon (of een wettelijke vertegenwoordiger) informatie heeft ontvangen over alle pertinente aspecten van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die een van de onderstaande zaken hebben, worden uitgesloten van het onderzoek:

1. PAH ten gevolge van elke willekeurige andere etiologie dan de etiologie die in de inclusiecriteria vermeld staat;
2. Andere significante (d.w.z. > 2+) klepaandoening dan tricuspidalisregurgitatie of pulmonale regurgitatie;
3. Aangeboren hartziekte (tenzij deze aan de inclusiecriteria in deel 4.1 voldoet of pulmonale hypertensie vanwege trombo-embolie);
4. Atriale septostomie binnen de 6 maanden vóór randomisatie (proefpersonen die deze procedure tijdens het onderzoek moeten ondergaan, dienen teruggetrokken te worden);
5. Myocardinfarct, onstabiele angina, cerebrovasculair voorval (cerebrovascular accident, CVA) of transiënte ischemische aanval (TIA) binnen de 6 maanden vóór randomisatie;

6. Acut gedecompenseerd hartfalen binnen de 3 maanden vóór randomisatie;
7. Voorgeschiedenis van hartstilstand, ademhalingsstilstand, hemodynamische collaps, reanimatie (cardiopulmonary resuscitation, CPR), ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren of ongecontroleerd atriumfibrilleren;
8. Voorgeschiedenis van longembolie, geverifieerd door een ventilatie-/perfusiescan, angiogram of gecomputeriseerde spiraaltomografiescan van de borstkas;
9. Hypotensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk < 90 mmHg of een diastolische bloeddruk < 50 mmHg na 5 minuten zitten, ofwel bij de screening ofwel op dag 1;
10. Langdurige voorgaande behandeling met een PDE-5-remmer (eerder gebruik van PDE-5-remmers voor erectiele disfunctie of eerder beperkt gebruik bij een studie (max 4 weken) met de vereiste dat niet gestopt werd voor gebrek aan effectiviteit of adverse event, maken een proefpersoon niet ongeschikt voor het onderzoek);
11. Behandeling met bosentan of riociguat binnen de 3 maanden vóór randomisatie;
12. Huidige behandeling met nitraten of stikstofmonoxide;
13. Begin van een nieuwe behandeling voor PAH < 3 maanden vóór randomisatie of verandering in de PAH-specifieke originele behandeling binnen 30 dagen vóór randomisatie (d.w.z. ambrisentan en elke andere endotheline-receptorantagonist (ETRA) of middle dat beschikbaar komt tijdens de uitvoering van het onderzoek, mits het nieuwe middel geen krachtige CYP3A-induceerder of -remmer is (bijlage 1) die een klinisch evidente geneesmiddelinteractie heeft met sildenafil en/of prostanoïden);
14. Verandering in het soort ondersteunende therapie die gebruikt wordt voor adjuvante behandeling van PAH binnen 30 dagen vóór de randomisatie (bv. zuurstof, calciumkanaalblokkers, digoxine, diuretica);
15. Huidige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers of -induceerders (bijlage 1);
16. Voorgeschiedenis van chronische longziekte/restrictieve longziekte (bv. chronisch obstructieve longziekte (chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of scleroderma) met belemmering van de longfunctie zoals aangetoond door een totale longcapaciteit (TLC) < 70% van de voorspelde waarde of een geforceerd uitademingsvolume (forced expiratory volume, FEV1) < 60% van de voorspelde waarde. (Proefpersonen met deze longaandoeningen moeten vóór toetreding tot het onderzoek longfunctietests laten uitvoeren, als die niet in de afgelopen 12 maanden uitgevoerd zijn);
17. Binnen 5 jaar vóór de screening een voorgeschiedenis van maligniteit (behalve afdoende behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid), humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of welke andere ziekte dan ook die de verwachte levensduur waarschijnlijk zal beperken;
18. Bekende allergie voor of bijwerking van sildenafil of elk willekeurig ander bestanddeel van Revatio®;
19. Bekende erfelijke degeneratieve netvliesandoeningen als retinitis pigmentosa, voorgeschiedenis van verlies van gezichtsvermogen, onbehandelde proliferatieve diabetische retinopathie, of voorgeschiedenis van niet-arteritische ischemische optische neuropathie (NAION);
20. Bekend priapisme, gehoorverlies, veranderingen in het gezichtsvermogen of epistaxis bij elk toevallig gebruik van een PDE-5-remmer voor erectiele disfunctie;
21. Voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsmisbruik, of eerdere ontwenningsverschijnselen vanwege drugs- of alcoholmisbruik;
22. Deelname aan andere experimentele onderzoeken van behandelingen met andere geneesmiddelen of zonder geneesmiddelen binnen 30 dagen vóór het begin van het huidige

onderzoek en tijdens de onderzoeksdeelname;

23. Zwangere vrouwen; vrouwen die borstvoeding geven; vruchtbare vrouwen die niet bereid of niet in staat zijn om een zeer doeltreffende anticonceptiemethode zoals vermeld in dit protocol te gebruiken zolang het onderzoek duurt en nog minstens 28 dagen lang na de laatste dosis onderzoeksproduct;

24. Elke ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkende laboratoriumwaarde die het risico kan vergroten dat wordt geassocieerd met onderzoeksdeelname of met de toediening van het onderzoeksproduct, of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden of, volgens de beoordeling van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek; of

25. Proefpersonen die tot het onderzoeksteam van het centrum behoren en direct zijn betrokken bij de uitvoering van het onderzoek, en hun familieleden, medewerkers van het centrum die anderszins onder toezicht staan van de onderzoeker, en proefpersonen die werknemers zijn van Pfizer en rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-09-2014
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Revatio
Generieke naam:	Sildenafil Citrate
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-004362-34-NL

NCT02060487

NL47961.100.15