

Een enkelblind fase 3-onderzoek ter beoordeling van het effect van eleclazine op verkorting van het QT-interval, de veiligheid en de verdraagbaarheid bij proefpersonen met het lange-QT-syndroom type 3.

Gepubliceerd: 07-01-2015 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de beoordeling bij proefpersonen met het lange-QT-3-syndroom (LQT3) van:- het effect van oraal eleclazine op het gemiddelde QTcF-interval (in msec) overdag na 24 weken behandeling met eleclazine (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41816

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Gilead GS-US-372-1234

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Hartritmestoornis, Lange-QT-3-syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Sponsor/ farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lange-QT-syndroom type 3, LQT3, QTc-interval verkorten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van de incidentie van tijdens de behandeling optredende AE's (zoals nieuwe bevindingen bij LO ten opzichte van baseline en medische voorgeschiedenis), klinisch belangrijke afwijkingen in de lichaamsfuncties, laboratoriumparameters, ECG-variabelen, 'non-sustained ventricular tachycardia', CV overlijden, plotselinge hartdood, CV ziekenhuisopnames, epileptische aanvallen en andere relevante voorvallen naderte omschrijven in de CEC-overeenkomst.

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het verschil tussen het gemiddelde QTcF-interval (in msec) overdag (AUC_{0-6/6}) bij baseline en in week 24 (gebaseerd op gegevens van standaard 12-afleidingen-ECG).

Baseline wordt gedefinieerd als de (placebo)waarden op dag 1 voor alle werkzaamheidseindpunten, tenzij anders aangegeven.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn onder meer:

1) het verschil tussen het gemiddelde QTcF-interval (in msec) overdag (AUC_{0-6/6}) bij baseline en in week 12 (gebaseerd op gegevens van standaard

12-afleidingen-ECG).

2) Het verschil tussen het gemiddelde dagelijkse (overdag en 's nachts)

QTcF-interval (in msec) uur bij baseline en in week 24 (gebaseerd op

Holter-gegevens).

3) het verschil tussen het gemiddelde QTcF-interval *s nachts (middernacht tot

6.00 uur lokale tijd in het onderzoekscentrum) (in msec) bij baseline en in

week 24 (gebaseerd op Holter-gegevens).

De extra secundaire eindpunten zijn onder meer:

1) het verschil tussen het gemiddelde dagelijkse QTcF-interval (overdag en *s

nachts) (in msec) bij baseline en in week 12 (gebaseerd op Holter-gegevens;

2) het verschil tussen het gemiddelde QTcF-interval (in msec) *s nachts

(middernacht tot 6.00 uur 's ochtends lokale tijd van het onderzoekscentrum)

bij baseline en in week 12 (gebaseerd op Holter-gegevens);

3) de maximale afname van het QTc-interval tussen het meetpunt vóór toediening

(T=0) en een moment binnen 24 uur na toediening van de oplaaddosis eleclazine

op dag 2 (gebaseerd op gegevens van standaard 12-afleidingen-ECG of Holter);

4) de maximale afname in qua tijd overeenkomend QTcF-interval (in msec) vanaf

baseline tot dag 2, week 12 en week 24 (gebaseerd op gegevens van standaard

12-afleidingen-ECG of Holter). Baseline voor elk tijdpunt is de waarde op het

nominale tijdpunt op dag 1 dat overeenkomt met het nominale tijdpunt na

toediening;

5) het deel van de proefpersonen met een gemiddeld QTcF-interval (in msec)

overdag (AUC_{0-6/6}) van * 500 msec vs. < 500 msec bij baseline vs. week 12 en

bij baseline vs. week 24 (gebaseerd op standaard 12-afleidingen-ECG-gegevens);

6) veranderingen in andere markers van ventriculaire repolarisatie vanaf

baseline tot week 12 en van baseline tot week 24 (gebaseerd op

Holter-gegevens).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitaal lange QT syndroom (LQTS) vertegenwoordigt een groep diverse genetische aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een verlengd QT interval op een 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG). De gemeenschappelijke pathogenese van LQTS heeft betrekking op het verlengen van de ventriculaire actie potentiaal die wordt veroorzaakt door een afname in de uitwaartse kalium potentiaal of door een toename van de late inwaartse natrium of calcium potentiaal die leidt tot QT verlenging, verhoogde gevoeligheid voor vroege na-depolarisatie (EADs), en aanhoudende polymorfe ventriculaire tachycardie. De ziekte manifesteert zich klinisch als syncope en cardiaal arrest. Terwijl LQTS relatief zeldzaam is, met een geschatte prevalentie van 1 op 2000-5000 individuen, is het hoog lethaal met sterk verhoogde mortaliteitsratio vergeleken bij de algemene populatie. Het is duidelijk vastgesteld dat het risico op plotseling hartstilstand direct is gerelateerd aan het QTc interval. Voorlopige data suggereert dat een verkort QTc interval dit risico verkleint. Afhankelijk van de moleculaire en genetische basis van de actie potentiaal verlenging zijn er 13 subtypes van LQTS geïdentificeerd. Hiervan zijn lange QT types 1, 2 en 3 de meest voorkomende, met een voorkomen van respectievelijk 30-35%, 25-40% en 5-10%. Types 1 en 2 LQTS worden beide gekarakteriseerd door verlies-van-functie mutaties in kalium kanalen op de genen KCNQ1 en KCNH2. Deze mutaties resulteren in vermindering van de traag activerende (IKs; LQT1) of de snel activerende (IKr; LQT2) componenten van de uitwaarts rectificerende kalium potentiaal. Type 3 LQTS (LQT3) wordt veroorzaakt door mutaties in het gen wat het cardiaal natrium kanaal Nav1.5 (SCN5A) codeert, welke resulteert in verminderde inactivatie van het kanaal en een consequente verhoging in de late inwaartse natrium potentiaal (late Ina). LQT3 wordt gekenmerkt door een grotere letaliteit, zelfs in de bredere context van LQTS. Terwijl de frequentie van events in LQT1 en LQT2 groter is dan bij LQT3, zijn de events die voorkomen bij LQT3 vaak kwaadaardiger met ongeveer 5 keer meer risico of overlijden vergeleken met zowel LQT1 als LQT2.

Zoals het klinisch verloop en de prognose is ook de relatieve werkzaamheid van beschikbare behandelingsopties afhankelijk van het genotype. Omdat events in LQT1 typisch uitgelokt worden door fysieke inspanning, worden bètablokkers als

de belangrijkste profylactische farmacologische therapie beschouwd bij deze patiënten. Echter, in tegenstelling tot LQT1, komen cardiale events bij LQT3 vaker voor in rust bij afwezigheid van adrenerge stimulatie. Daarnaast verkort het QT interval bij tachycardie in patiënten met LQT3. Deze data suggereert verminderde bruikbaarheid van bètablokkers bij LQT3. Daarnaast vormt de associatie tussen LQT3 en sinus nodus dysfunctie een bijkomende potentiële beperking voor het gebruik van bètablokkers bij patiënten met dit genotype. Aangezien bij het mechanisme van QT verlenging in LQT3 een verhoging van late INa betrokken is, is er gepostuleerd dat medicatie gericht op de natrium kanalen bijzonder effectief zouden zijn bij deze patiënten. Daarom is er bij een aantal klasse 1 anti-aritmia medicatie, inclusief mexiletine en eleclazine protocol GS-US-372-1234 finaal Gilead Sciences, Inc. Original Vertrouwelijk pagina 20 08 July 2014 flecainide, gezien dat het QTc interval verkort werd bij patiënten met LQT3. Bovendien is er gedemonstreerd dat selectievere inhibitie van late INa door het piperazine derivaat ranolazine de QTc in een concentratie afhankelijke wijze reduceert in patiënten met LQT3. Ondanks de aantrekkelijkheid van deze op mechanisme gebaseerde strategie echter, is volledig gebruik van deze aanpak gelimiteerd door de zorg over LKr inhibitie en tolerantie van huidig beschikbare middelen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de beoordeling bij proefpersonen met het lange-QT-3-syndroom (LQT3) van:

- het effect van oraal eleclazine op het gemiddelde QTcF-interval (in msec) overdag na 24 weken behandeling met eleclazine (gebaseerd op gegevens van standaard 12-afleidingen-elektrocardiogram [ECG])

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn beoordeling bij proefpersonen met LQT3 van:

- Het effect van oraal eleclazine op het gemiddelde dagelijkse (overdag en 's nachts) QTcF-interval (in msec) na 24 weken behandeling met eleclazine (gebaseerd op Holter-gegevens)
- het effect van oraal eleclazine op het gemiddelde QTcF-interval (in msec) overdag na 12 weken behandeling met eleclazine (gebaseerd op gegevens van standaard 12-afleidingen-ECG)
- het effect van oraal eleclazine op het gemiddelde dagelijkse QTcF-interval (in msec) 's nachts na 24 weken behandeling met eleclazine (gebaseerd op Holter-gegevens)

De extra doelstellingen van dit onderzoek zijn beoordeling van:

- * het effect van oraal eleclazine op het gemiddelde dagelijkse (overdag en 's nachts) QTcF-interval (in msec) na 12 weken behandeling met eleclazine (gebaseerd op Holter-gegevens)
- * het effect van oraal eleclazine op het gemiddelde QTcF-interval (in msec) 's nachts na 12 weken behandeling met eleclazine (gebaseerd op Holter-gegevens)
- * het effect van oraal eleclazine op de maximale afname van het QTcF-interval

(in msec) (gebaseerd op gegevens van standaard 12-afleidingen-ECG en Holter-gegevens)

* het effect van oraal eleclazine op veranderingen in andere markers van ventriculaire repolarisatie vanaf baseline tot week 12 en baseline tot week 24 (gebaseerd op Holter-gegevens)

* de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal eleclazine bij proefpersonen met LQT3

* het farmacokinetische (PK) profiel van oraal eleclazine bij proefpersonen met LQT3

Onderzoeksopzet

Een enkelblind, multicenter onderzoek met één onderzoeksarm

Onderzoeksproduct en/of interventie

Enkelblinde behandelperiode: Orale enkelvoudige oplaaddosis van 48 mg eleclazine (8 x 6 mg eleclazine-tabletten) op dag 2, gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 3 mg eleclazine (1 x 3 mg eleclazine-tablet) vanaf dag 3 tot en met het bezoek in week 12, gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 6 mg eleclazine (1 x 6 mg eleclazine-tablet) vanaf de dag na het bezoek in week 12 tot en met week 24. Open-labelverlenging (OL): Orale dagelijkse onderhoudsdosis van 6 mg eleclazine (1 x 6 mg eleclazine-tablet) tot en met het einde van de OLE. Referentietherapie, dosis en wijze van toediening: Enkelblinde behandelperiode: Orale enkelvoudige oplaaddosis placebo overeenkomend met de oplaaddosis eleclazine (8 x 6 mg overeenkomende placebotabletten) op dag 1.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten zullen de volgende procedures ondergaan:

- * Lichamelijk onderzoek en lichaamsfuncties * iedere visite, behalve week 2
- * ECG * iedere visite, behalve week 2
- * Holter-ECG * gedurende 48 uur na iedere visite
- * Plaatsing van ZIO® XT Patch * 2x
- * Bloed- en urinemonster * iedere visite, behalve week 2
- * Zwangerschapstest (alleen vrouwen die zwanger kunnen worden) - iedere visite, behalve week 2
- * Bloedmonster voor farmacokinetiek- iedere visite, behalve screening & week 2
- * Bloedmonster voor farmacogenomisch onderzoek * 1x

Tot en met 15 september 2014 hebben 95 gezonde proefpersonen en 10 proefpersonen met het lange-QT-syndroom type 3 bij vijf verschillende wetenschappelijke onderzoeken een enkele dosis of meerdere doses GS-6615 gebruikt. De gebruikte doses varieerden van 3 mg tot 60 mg.

De volgende bijwerkingen zouden kunnen optreden: abnormale dromen, sufheid, *s nachts vaker moeten plassen, gespannen gevoel, hoofdpijn, vermoeidheid, zweten, misselijkheid, overgeven, diarree, duizeligheid, hoger libido, infectie van de

bovenste luchtwegen en tijdelijke verhoging van leverenzymen (vast te stellen met bloedonderzoek gericht op de leverfunctie). Er zijn geen ernstige of hevige bijwerkingen gemeld in verband met het gebruik van GS-6615. Daarnaast kunnen de studieprocedures, zoals bloedafnames, ECGs en ZIO® XT Patch voor ongemak zorgen.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
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) In staat zijn een schriftelijk formulier voor geïnformeerde toestemming te begrijpen en ondertekenen. Deze schriftelijke toestemming moet voorafgaand aan de onderzoeksprocedures worden verkregen.
- 2) Mannen en vrouwen van 18 tot en met 70 jaar ten tijde van de screening.
- 3) Proefpersonen met een vastgestelde diagnose LQT3 (aan de hand van genotypeonderzoek).
- 4) Gemiddelde (van drie) metingen van QTc-interval * 480 msec (of * 460 msec, voor proefpersonen die op dat moment ranolazine of klasse I antiaritmica, zoals asmexiletine, nemen) op 3 of meer tijdstippen, vastgesteld door standaard 12-afleidingen-ECG bij screening.
- 5) Proefpersonen met een geïmplanteerd cardiaal hulpmiddel (bijv. pacemaker, implanteerbare cardioverter defibrillator [ICD]), implanteerbare looprecorder) kunnen aan het onderzoek deelnemen, mits ze niet overwegend ventriculair worden gepacet, naar het oordeel van de onderzoeker.
- 6) Mannelijke proefpersonen en vruchtbare vrouwelijke proefpersonen die heteroseksuele geslachtsgemeenschap hebben, moeten instemmen met het gebruik van in het protocol gespecificeerde anticonceptiemethode(n) zoals beschreven in bijlage 3.
- 7) Bereid en in staat zijn te voldoen aan de eisen van het protocol en de aanwijzingen van de klinische medewerkers op te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Bekende pathogene mutaties gerelateerd aan het lange-QT-1-syndroom (LQT1) of het lange-QT-2-syndroom (LQT2).
- 2) Bekende of vermoede voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of epilepsie.
- 3) Voorgeschiedenis van hartfalen gedefinieerd als New York Heart Association (NYHA) klasse IV en/of bekende linkerventrieklejectiefractie(EF) * 45%.
- 4) Bekend ernstig onbehandeld obstructief slaapapneu. Bekend onbehandeld matig slaapapneu kan worden geïnccludeerd na overleg met de medische monitor.
- 5) Body mass index (BMI) * 40 kg/m² bij screening.
- 6) Elke afwijkende laboratoriumwaarde of bevinding bij lichamelijk onderzoek (LO) bij screening die volgens de onderzoeker reden voor uitsluiting van deelname aan het onderzoek is.
- 7) Ernstige nierfunctiestoornis bij screening (gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73m², met gebruikmaking van de 4-variabelen 'Modification of Diet in Renal Disease' [MDRD]-vergelijking [zie bijlage 6 en {8057}]), zoals vastgesteld door het onderzoekscentrum.
- 8) Afwijkende leverfunctietests bij screening, gedefinieerd als alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) > 2x de bovengrens van normaal (ULN), of totaal bilirubine > 1,5x ULN.
- 9) Actuele behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (geldt niet voor bètablokkers).
- 10) Actueel gebruik van klasse I en klasse III antiaritmica behalve amiodaron (zie bijlage 5). Het gebruik van dergelijke geneesmiddelen moet gedurende ten minste 5 keer de

halfwaardetijd vóór dag 1 worden gestaakt.

11) Actueel gebruik van amiodaron. Chronisch gebruik van amiodaron moet gedurende ten minste 3 maanden vóór dag 1 worden gestaakt.

12) Actueel gebruik van ranolazine. Het gebruik van ranolazine moet gedurende ten minste 3 dagen vóór dag 1 worden gestaakt.

13) Actueel gebruik van geneesmiddelen of producten die sterke remmers of inductoren zijn van CYP3A (zie bijlage 4). Het gebruik van dergelijke geneesmiddelen moet 5 keer de halfwaardetijd vóór dag 1 worden gestaakt.

14) Deelname aan eerdere klinische onderzoeken met eleclazine is geen reden voor exclusie, maar proefpersonen moeten gebruik van eleclazine in het vorige onderzoek ten minste 60 dagen vóór de screening voor dit onderzoek hebben voltooid.

15) Bekende overgevoeligheid voor eleclazine, zijn metabolieten of hulpstoffen van de formulering.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-08-2015
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	eleclazine
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2016
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	EUCTR2014-000042-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02300558
CCMO	NL49681.018.14