

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van een enkele orale dosis vanoxerine voor de conversie naar een normaal sinusritme bij proefpersonen met recent onstane atriale fibrillatie of flutter

Gepubliceerd: 25-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het vaststellen van de veiligheid en werkzaamheid van vanoxerine in patiënten met atriumfibrilleren of atriumflutter. De klinische en non-klinische data ondersteunen verdere klinische ontwikkeling voor de orale formule van vanoxerine voor de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42537

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESTORE SR

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

atriale fibrillatie, boezemfibrilleren, een vorm van hartritmestoornis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Laguna Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: boezemfibrilleren, cardioversie, vanoxerine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Primaire eindpunt: Conversie naar sinusritme (of atriaal paced ritme in het geval van patienten met een pacemaker en atriale afleidingen) gedocumenteerd op ECG (Holter ECG, 12 afleidingen ECG, monitor ECG, of andere ECG) van ten minste 1 continue minuut binnen 24 uur vastgesteld vanaf tijd van studie medicatie inname tot 24 uur na studie medicatie inname.

Secundaire eindpunt: verblijfsduur (vanaf tijd van studie medicatieinname)

Veiligheid:

Primair eindpunt: het zich voordoen van een van de volgende gebeurtenissen;

- 1) overlijden van patient t/m dag 8
- 2) ventriculaire fibrillatie vastgelegd op ECG t/m 32 uur
- 3) Ventriculaire tachycardia met hartslag > 120 bpm waarvoor behandeling noodzakelijk is, t/m 32 uur
- 4) Torsades de pointes > 10 seconden op ECG t/m 32 uur. (Alle episodes van TdP

zullen worden gerapporteerd [inclusief duur] als een veiligheids variabele.

Enkel TdP>10 seconden zullen worden gebruikt als een primair veiligheids resultaat eindpunt.

Primaire farmacokinetisch eindpunt:

1) Plasma vanoxerine concentraties

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Secundaire eindpunt: verblijfsduur (vanaf tijd van studiemedicatie inname)

aanvullende exploratieve eindpunten tav werkzaamheid zijn:

1) aanwezig sinusritme op 12 en 24 uur na studie medicatie inname en op dag 8

2) tijd tot herstel van sinusritme binnen 24 uur

3) verandering in patient symptomen score vanaf baseline tot 4 en 24 uur vanaf studie medicatie inname en tot dag 8

Exploratieve farmacokinetische eindpunten:

1) relatie tussen patient-specifieke covariaten en farmacokinetiek

2) relatie tussen vanoxerine blootstelling en response (werkzaamheid en veiligheid)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Boezemfibrilleren (AF) is de meest voorkomende hartritmestoornis. Het voorkomen van AF is gerelateerd aan leeftijd en het toenemende voorkomen van hypertensie, diabetes, hartfalen, overgewicht, obstructieve slaapapneu. Omstandigheden die de kans op het ontwikkelen van AF vergroten. Vandaar dat behandeling van AF, en in mindere mate AFL (boezemflutter), een grote gezondheidszorg behoefte is en zal blijven gezien de ouder wordende bevolking.

Huidige eerstelijns behandeling voor AF/AFL bestaat uit medicatie zoals beta-blockers of calcium blockers om de hartslag te controleren of anti arrhythmica om het hartritme te herstellen. Patienten kunnen beter functioneren met een normaal hartritme. Daarnaast kan AF op de lange termijn een verhoogd sterfterisico met zich meebrengen en hartritme onder controle hebben kan verhoogd sterfterisico beperken. Helaas, zijn de huidige anti aritmica medicatiemogelijkheden beperkt vanwege lage werkzaamheid en geassocieerde toxiciteit. Anti-aritmica zoals ibutilide en dofetilide beeindigen AF door verschillende ion kanalen te remmen of blokkeren, en veroorzaken QT verlenging hetgeen patiënten blootstelt aan mogelijk ventriculaire aritmieën zoals Torsades De Pointes (TdP) en het risico van plotselinge hartdood. Het alternatief, het blokkeren van meerdere ionkanalen, zoals het geval is bij amiodarone, is een effectievere benadering om sinus ritme te behouden. Echter, amiodarone wordt geassocieerd met verscheidene bijwerkingen, waarvan de meest gevaarlijke "amiodarone induced pulmonary toxicity".

Vanoxerine is een middel dat met een unieke samenstelling geschikt is voor de voorgestelde indicatie en kan klinische voordelen bieden op verschillende andere manieren. De unieke eigenschappen van vanoxerine omvatten het remmen of blokkeren van goedbeschreven ionkanalen die AF beeindigen. Het belangrijkste anti-aritmische effect van vanoxerine op AF/AFL is vermoedelijk de remming van meerdere cardiale ionkanalen. Non-klinische studies lieten een hoge mate van werkzaamheid zien in het beeindigen en voorkomen van inductie van AF/AFL, zonder aangetoonde predispositie voor ventriculaire proaritmieën. Daarnaast resulteerde vanoxerine in de recent uitgevoerde fase 2 studie in AF/AFL in een dosis afhankelijke QT verlenging maar niet met gevallen van proaritmieën tot gevolg. De unieke reeks van ion kanaal eigenschappen suggereren de potentiële werkzaamheid t.a.v. het beeindigen van AF/AFL zonder proaritmieën.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van de veiligheid en werkzaamheid van vanoxerine in patiënten met atriumfibrilleren of atriumflutter. De klinische en non-klinische data ondersteunen verdere klinische ontwikkeling voor de orale formule van vanoxerine voor de behandeling van AF, een gebied van de geneeskunst met

significante onvervulde behoeften.

Onderzoeksopzet

Maximaal 625 patiënten worden gerandomiseerd op een 2:1 manier zodat tenminste 400 vanoxerine en 200 placebo patiënten studiemedicatie krijgen. Vanoxerine HCl, 400mg (2 capsules van 200mg) of een identiek uitziend placebo wordt willekeurig toegewezen en oraal toegediend in een eenmalige dosis, op een dubbelblinde manier.

Nadat toestemming is verkregen, wordt het screening proces gedaan, gevolgd door randomisatie. Atriale fibrillatie (AF) of atriale flutter (AFL) moet opnieuw op ECG bevestigd worden, bijvoorbeeld middels een bedside monitor, telemetrie, papieren ECG, etc., direct voorafgaand (binnen 5 minuten) aan het innemen van de studie medicatie. Patiënten die spontaan converteren naar sinusritme na randomisatie maar voor inname studiemedicatie, krijgen geen studiemedicatie. ECG van de patient moet continue weergegeven worden voor veiligheidsmonitoring. Aanvullend zal een holter ECG continue de veiligheid vastleggen, beginnende van 45 tot 30 minuten voorafgaand aan studiemedicatie inname tot minimaal 32 uur na studie medicatie inname en tot dat de QTc criteria gehaald zijn. Een centraal holter laboratorium zal op specifieke tijdstippen uitdraaien maken en die gebruiken om ritme te documenteren en ECG intervallen te meten. Alle episodes van AF/AFL beeindiging en vooraf vastgestelde brady en tachy aritmieën zullen beoordeeld worden door een geblindeerde klinische gebeurtenissen commissie (CEC). Aanvullend worden op vastgestelde tijdstippen 12 afleidingen ECGs gedaan. Gedurende het tijdsbestek van studiemedicatie inname tot 24 uur daarna, als de investigator ziet dat AF/AFL is beeindigd, zullen 2 ECGs (12 afleidingen) gemaakt worden met een tussenpauze van 1 minuut om sinus ritme vast te stellen. Studie patiënten worden opgenomen voor minimaal 32 uur na inname studiemedicatie. 32 uur na inname studiemedicatie mag observatie van patiënten eindigen, echter, ontslag is alleen toegestaan als de QTc niet groter is dan 460msec bij mannen of 480msec bij vrouwen. Daarnaast zou een klinisch belangrijk ritme verstoring, die gezien is gedurende de observatie periode, voor een investigator aanleiding kunnen zijn om de patient langer in het ziekenhuis te observeren. Wanneer de patient langer gemonitord wordt vanwege verlenging QTc (niet vanwege het gebruik van een ander anti aritmica wat verlenging van QT veroorzaakt), the holter monitor en de bedside monitor moeten dan gecontinueerd worden tot de tijd dat de QTc onder de vooraf vastgestelde waarde valt. Als de Qtc beneden de vastgestelde waarde komt moet een 12 afleidingen ECG gemaakt worden.

Patiënten brengen een bezoek aan het ziekenhuis 8 dagen na de dag van studiemedicatie inname. De patiënten worden op dag 30 gevraagd naar hun vitale status.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen of vanoxerine 400mg of placebo 400mg. (Randomisatie vindt plaats met

een 2:1 ratio)

Inschatting van belasting en risico

Deelname betreft eerste bezoek waar screening, randomisatie en inname studiemedicatie plaatsvindt. Patient blijft minimaal 32uur in ziekenhuis. Aanvullend op standaard behandeling worden extra bloedafnames gedaan, in totaal 5 tot 6 keer tijdens het verblijf. De patient dient een holter ECG te dragen voor minimaal 32 uur. En er worden 3 keer tijdens deze opname een aantal vragen gesteld over hoe de patient zich voelt.

8 dagen na randomisatie dient de patient zich weer te melden in het ziekenhuis. Dan wordt weer bloed afgenomen, lichamelijk onderzoek, vragen worden gesteld over hoe de patient zich voelt en inventarisatie/ bespreking van eventuele bijwerkingen.

Op dag 30 wordt de patient gebeld ter inventarisatie van gezondheidstoestand.

Mogelijk voordeel voor patient kan herstel van sinusritme zijn.

Patient kan last hebben van bijwerkingen van vanoxerine die in eerdere studies gemeld zijn. Echter de kans bestaat ook dat niet eerder gemelde bijwerkingen optreden.

Contactpersonen

Publiek

Laguna Pharmaceuticals, Inc

4225 Executive Square suite 960
La Jolla, California 92037
US

Wetenschappelijk

Laguna Pharmaceuticals, Inc

4225 Executive Square suite 960
La Jolla, California 92037
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)

Begin van boezemfibrilleren / flutter in de afgelopen 7 kalenderdagen voorafgaand aan randomisatie, gebaseerd op symptomen. AF/AFL vastgelegd op ECG gedurende de screening periode en direct voor de inname van het studie medicijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zie protocol pagina 30 en 31

Onderzoeksopzet

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: 03-11-2015
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Vanoxerine HCl
Generieke naam: Vanoxerine HCl

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2015
Soort: Eerste indiening
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2015-001529-18-NL

NCT02454283

NL53704.042.15