

Een fase III, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra van UT-15C naar de klinische verergering bij proefpersonen met pulmonale arteriële hypertensie die achtergrond orale monotherapie krijgen.

Gepubliceerd: 29-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het beoordelen van het effect van oraal UT-15C met voor PAH goedgekeurde orale monotherapie vergeleken met placebo met voor PAH goedgekeurde orale monotherapie op de tijd tot het eerste voorval van beoordeelde klinische verergering (morbiditeit of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44878

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie met UT-15C bij PAH-patiënten

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

PAH, te hoge druk in de longslagaders

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: United Therapeutics Corp.
Overige ondersteuning: United Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pulmonale arteriële hypertensie, UT-15C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Zie doel van het onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

Het beoordelen van het effect van oraal UT-15C met voor PAH goedgekeurde orale monotherapie vergeleken met placebo met voor PAH goedgekeurde orale monotherapie op de volgende:

- * Inspanningscapaciteit beoordeeld door middel van de 6MWD gemeten in week 24
- * Plasma N-terminaal B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP) in week 24
- * Gecombineerde 6MWD/Borg-score voor kortademigheid in week 24
- * Inspanningscapaciteit, beoordeeld door 6MWD gemeten bij elk bezoek tot week 48, behalve in week 24
- * Borg-score voor kortademigheid
- * Functionele klasse volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)
- * Hemodynamica bij rechtekatheterisatie van het hart (Right heart catheterization, RHC) in week 24 (optioneel)
- * Veiligheid (vitale parameters, bijwerkingen [AE*s], klinische laboratoriumparameters, elektrocardiogrammen)

Verkennde doelstellingen:

- * Optionele evaluatie van biomarkers
- * Optionele evaluatie van farmacogenomica

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH), gedefinieerd als een verhoging van de bloeddruk in de longarteriën en van de weerstand in de longvaten, is een ernstige hemodynamische afwijking die vaak voorkomt bij uiteenlopende ziekten en syndromen. Een verhoging van de bloeddruk in de longarteriën veroorzaakt een toename van de belasting van de rechterventrikel, waardoor de functie van de rechterventrikel verstoord raakt. Dit leidt uiteindelijk tot hartfalen en overlijden.

De typische etiologieën van PAH zijn idiopathisch, erfelijk of geassocieerd met vasculaire collageen-/bindweefselziekte, portale hypertensie, infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv), voorgeschiedenis van cocaïne-inhalatie en blootstelling aan eetlustremmers. De jaarlijkse incidentie van idiopathische PAH wordt geschat op ongeveer 2 van de miljoen gevallen. [Rich, 1987; Rubin 1997]

Er wordt aangenomen dat er drie hoofdfactoren zijn die bijdragen aan de verhoogde weerstand in de longvaten die bij deze ziekte wordt gezien: vasoconstrictie, veranderingen in de vaatwand en trombose. Er zijn een aantal metabole routes die bijdragen aan deze veranderingen waarbij vasoactieve mediators betrokken zijn, zoals de vasodilatoren stikstofmonoxide, prostacycline en de vasoconstrictor endotheline-1. Deze stoffen beïnvloeden zowel de tonus van de bloedvaten als de veranderingen in de vaatwand, wat ertoe geleid heeft dat farmacologische behandelingen daarop gericht werden. [Farber, 2004]

Goedgekeurde farmacologische behandelingen voor PAH zijn: (1) intraveneuze prostacycline (epoprostenolnatrium of Flolan®); (2) de prostacyclineanalogen, subcutane (SC), intraveneuze (IV), en geïnhaleerde treprostinilnatrium (Remodulin®; Tyvaso®) en geïnhaleerde iloprost (Ventavis®); (3) de fosfodiësterase-5-remmers (PDE5-I), tadalafil (Adcirca®) en sildenafil (Revatio®); en (4) de orale endothelinereceptorantagonisten bosentan (Tracleer®) en ambrisentan (Letairis®, Volibris®) [Barst, 2009].

Goedkeuring van de huidige farmacologische behandelingen specifiek voor PAH is van oudsher gebaseerd op de 6MWT. De 6MWT is een beoordeling van de inspanningstolerantie en blijft een standaardmaatstaf voor de werkzaamheid in onderzoeken naar experimentele geneesmiddelen bij patiënten met PAH. Maar in de recente literatuur worden de klinische relevantie, de variabiliteit en gevoeligheid van de 6MWT als primair eindpunt om de werkzaamheid van

behandelingen tegen PAH te beoordelen, in twijfel getrokken. Hoewel de 6MWT nog steeds wordt gezien als een waardevol instrument om de klinische werkzaamheid van PAH-behandelingen te bepalen, wordt er steeds meer gebruikgemaakt van de *tijd tot klinische achteruitgang* als alternatief eindpunt om de langetermijnwerkzaamheid van experimentele geneesmiddelen voor PAH te kunnen beoordelen [McLaughlin, 2009].

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van het effect van oraal UT-15C met voor PAH goedgekeurde orale monotherapie vergeleken met placebo met voor PAH goedgekeurde orale monotherapie op de tijd tot het eerste voorval van beoordeelde klinische verergering (morbiditeit of mortaliteit) zoals gedefinieerd door ten minste één van de voorvallen die hieronder vermeld staan:

- * Overlijden (ongeacht de oorzaak)
- * Ziekenhuisopname als gevolg van verergering van PAH gedefinieerd als:
 - o Niet-electieve ziekenhuisopname langer dan 24 uur veroorzaakt door klinische condities die rechtstreeks verband houden met PAH en/of rechter hartfalen; of
 - o Long- of hartlongtransplantatie; of
 - o Atriale septostomie
- * Beginnen met een geïnhaleerd of geïnfuseerd prostacycline (PGI₂) voor de behandeling van verergerende PAH
- * Ziekteverloop (alle criteria zijn vereist):
 - o Een afname in zes minuten loopafstand (6-Minute Walk Distance, 6MWD) van ten minste 15% ten opzichte van de uitgangswaarde (of te ziek om te lopen) die direct verband houdt met PAH-progressie onder uitsluiting van andere co-morbiditeiten, bevestigd door 2 zes-minuten staptests (6-Minute Walk Test, 6MWT) die op verschillende dagen zijn uitgevoerd
 - o Verergering van PAH-symptomen, waaronder ofwel:
 - * Een toename in functionele klasse ten opzichte van de uitgangswaarde of
 - * Optreden of verergeren van symptomen van rechter hartfalen sinds de uitgangswaarde
 - * Onbevredigende klinische respons op lange termijn (alle criteria vereist)
 - o Gerandomiseerd om het onderzoeksgeneesmiddel ten minste 24 weken lang te ontvangen
 - o Een afname ten opzichte van de uitgangswaarde in de 6MWD in week 24 en later bij twee opeenvolgende bezoeken op verschillende dagen
 - o Aanhoudende symptomen met WHO-functionele klasse III of IV gedurende ten minste 24 opeenvolgende weken

Onderzoeksopzet

Multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, voorvalgestuurd onderzoek bij patiënten met PAH.

Onderzoeksproduct en/of interventie

/

Inschatting van belasting en risico

/

Contactpersonen

Publiek

United Therapeutics Corp.

T.W. Alexander Drive 55
Research Triangle Park NC 27709
US

Wetenschappelijk

United Therapeutics Corp.

T.W. Alexander Drive 55
Research Triangle Park NC 27709
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. De proefpersoon geeft vrijwillig geïnformeerde toestemming om deel te nemen aan dit onderzoek.
2. De proefpersoon is 18 tot 75 jaar oud (inclusief) bij screening (d.w.z. datum van het geven van geschreven geïnformeerde toestemming).
3. Vruchtbare vrouwen (women of child bearing potential, WOCBP) zijn vrouwen die hun eerste menstruatie hebben gehad en die geen succesvolle chirurgische sterilisatie hebben ondergaan (hysterectomie, bilaterale afbinding van de eileiders of bilaterale ovariëctomie) of niet postmonopauzaal zijn (gedefinieerd als amenorroe gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden). Vruchtbare vrouwen moeten echt geen geslachtsgemeenschap hebben, wanneer die in lijn ligt met hun geprefereerde en gebruikelijke levensstijl of moeten twee verschillende vormen van zeer effectieve contraceptie gebruiken voor de duur van het onderzoek en gedurende tenminste 30 dagen na het stoppen met de onderzoeksmedicatie. Medisch aanvaardbare vormen van effectieve contraceptie zijn: (1) goedgekeurde hormonale voorbehoedsmiddelen (zoals anticonceptiepillen), (2) barrièremethodes (zoals een condoom of pessarium) gebruikt met een zaaddodend middel, (3) een spiraaltje (intrauterine device, IUD), of (4) vasectomie van partner. Voor vruchtbare vrouwen is een negatieve zwangerschapstest op urine vereist bij screening en baseline, alvorens te beginnen met de onderzoeksmedicatie.
4. De proefpersoon moet als hij man is een condoom gebruiken tijdens de duur van de studie en gedurende tenminste 48 uur na stoppen met de onderzoeksmedicatie.
5. De proefpersoon heeft een diagnose van symptomatische idiopathische of erfelijke PAH, PAH geassocieerd met CTD, PAH geassocieerd met HIV infectie, PAH geassocieerd met herstelde congenitale systemische-tot-pulmonale shunt (tenminste 1 jaar sinds herstel met betrekking tot de datum van het geven van geïnformeerde toestemming) of PAH geassocieerd met gebruik van eetlustremmer of toxine.
6. De proefpersoon, van wie bekend is dat hij een positieve HIV infectie heeft, heeft een CD4 lymfocytentelling van tenminste 200 cellen per mm³, bepaald bij de screening en krijgt gangbare standaardzorg antiretrovirale of andere effectieve medicatie voor behandeling van de HIV infectie.
7. De proefpersoon moet een baseline 6MWD hebben groter dan of gelijk aan 150 meter, in absentie van een samenvallend letsel, samenvallende ziekte (anders dan PAH of een aan PAH gerelateerde gesteldheid), of een andere verwarrende factor inclusief, maar niet daartoe beperkt, gebruik van een hulpmiddel voor het lopen (bv. gebruik van een wandelstok of looprek) of verbinding met een niet-draagbare machine, die de nauwkeurige beoordeling van de oefencapaciteit van de proefpersoon zou kunnen in de weg staan.
8. De proefpersoon moet optimaal behandeld worden met conventionele pulmonale hypertentietherapie (bv. orale vasodilators, zuurstof, digoxine, diuretica, anticoagulantia als passend beschouwd door de onderzoeker) met geen toevoegingen, stoppen of veranderingen van dosis gedurende een minimum van 10 dagen vóór randomisatie. De uitzonderingen zijn het stoppen of de veranderingen van dosis anticoagulantia en/of verandering van dosis diuretica.
9. De proefpersoon moet ontvangen hebben een PAH goedgekeurde orale monotherapie op een minimale dosis die voldoet aan de goedgekeurde voorschrijvingsinformatie voor het product gedurende tenminste 30 dagen vóór randomisatie en moet ontvangen hebben een

stabiele dosis gedurende tenminste 10 dagen vóór randomisatie. De proefpersoon die eerder twee gelijktijdige PAH-goedgekeurde orale behandelingen kreeg (met name een PDE5-I, een ERA of een sGC stimulator) is geschikt op voorwaarde dat hij/zij deze geneesmiddelen niet langer dan 90 dagen cumulatief ontving. De proefpersoon mag slechts één PAH-goedgekeurde behandeling hebben genomen gedurende ten minste 30 dagen vóór de randomisatie en moet een stabiele dosis hebben ontvangen gedurende ten minste 10 dagen vóór de randomisatie.

10. De proefpersoon heeft eerder een hartkatheterisatie gehad ofwel binnen drie jaar vóór de start van de screening, of tijdens de screeningsperiode en de recentste beoordeling een gemiddelde pulmonale arteriële druk (PAPm) gedocumenteerd heeft van tenminste 25 mmHg, een pulmonale capillaire wiggedruk (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) (of in het geval dat een PCWP niet betrouwbaar kan worden verkregen, een links ventriculaire einddiastolische druk (left ventricular end diastolic pressure, [LVEDP]) minder dan of gelijk aan 15 mmHg, en afwezigheid van niet-herstelde congenitale hartziekte (anders dan patent foramen ovale [PFO]). In het geval dat een betrouwbare PCWP of LVEDP niet kunnen worden verkregen tijdens hartkatheterisatie, zijn proefpersonen met klinisch normale linker hartfunctie en afwezigheid van klinisch relevante mitrale klepaandoening op echocardiografie geschikt voor inschrijving.

11. De proefpersoon heeft echocardiografie ondergaan met bewijs van klinisch normale linker systolische en diastolische ventriculaire functie en afwezigheid van een klinisch belangrijke linkszijdige hartziekte (bv. mitrale klepaandoening). Proefpersonen met klinisch belangrijke linker ventriculaire diastolische disfunctie door de effecten van rechts ventriculaire overbelasting (d.w.z. rechts ventriculaire hypertrofie en/of dilatatie) zijn geschikt.

12. De proefpersoon heeft een eerdere ventilatieperfusielongscan, en/of hoge resolutie gecomputeriseerde tomografiescan van de borst, en/of pulmonale angiografie, die consistent zijn met de diagnose van PAH (bv. lage waarschijnlijkheid van pulmonaal embolisme; afwezigheid van grotere perfusiedefecten).

13. De proefpersoon heeft pulmonale functietesten, uitgevoerd binnen 6 maanden vóór screening of tijdens de screeningsperiode om het volgende te bevestigen:

a. Totale longcapaciteit (Total lung capacity, TLC) is tenminste 60% (voorspelde waarde), bepaald door ofwel plethysmografie van het hele lichaam ofwel heliumdilutie of nitrogeen uitspoelingstechniek.

b. Geforceerd uitademingsvolume in een seconde (FEV1) van tenminste 50% (voorspelde waarde)

14. De proefpersoon is naar de mening van de hoofdonderzoeker in staat effectief te communiceren met het onderzoekspersoneel, en wordt betrouwbaar geacht, bereidwillig en waarschijnlijk coöperatief met de protocolvereisten, inclusief het aanwezig zijn bij alle onderzoeksbezoeken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon is zwanger of geeft de borst.
2. De proefpersoon heeft eerder UT-15C gekregen.
3. De proefpersoon heeft een PGI2 gekregen (behalve indien gebruikt tijdens acute

vasoreactiviteitstesten) binnen 30 dagen vóór randomisatie of had eerdere intolerantie of belangrijk gebrek aan werkzaamheid bij PGI₂, of PGI₂-analoog, hetgeen resulteerde in stoppen of onmogelijkheid om die therapie te titreren.

4. De proefpersoon had achtergrond conventionele therapieën voor PAH eraan toegevoegd, verwijderd of met dosisaanpassing (inclusief, maar niet ertoe beperkt, zuurstof, vasodilators, diuretica, digoxine, anticoagulantia) binnen 10 dagen vóór randomisatie. De uitzonderingen zijn verwijdering of dosisbijstellingen van anticoagulantia en/of dosisaanpassingen van diuretica.

5. De proefpersoon kreeg zijn eerste dosis van een PAH-goedgekeurde therapie minder dan 30 dagen vóór randomisatie, of had zijn PAH-goedgekeurde orale monotherapie dosis veranderd binnen 10 dagen vóór randomisatie, of de proefpersoon stopte met de PAH-goedgekeurde therapie binnen 30 dagen vóór screening, of de proefpersoon kreeg eerder twee gelijktijdige PAH-goedgekeurde orale behandelingen (met name een PDE5-I, een ERA of een sGC stimulator) tegelijkertijd niet langer dan 90 dagen cumulatief.

6. De proefpersoon heeft een ziekte geassocieerd met PAH anders dan CTD, HIV infectie, herstelde (gedurende tenminste een jaar) congenitale systemische-naar-pulmonale shunt, PAH geassocieerd met gebruik van eetlustremmer/toxine (bv. portale hypertensie, chronische tromboëmbolische ziekte, pulmonale veno-occlusieve ziekte, etc.) of had een ateriële septostomie.

7. De proefpersoon heeft een actuele diagnose van ongecontroleerde slaapapneu zoals bepaald door zijn arts.

8. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte, inclusief een eerder myocardiaal infarct of systematische coronaire arteriële ziekte binnen 6 maanden vóór screening of een voorgeschiedenis van linkszijdige myocardiale ziekte als bewezen door een gemiddelde PCWP (of een linker ventriculaire einddiastolische druk [LVEDP]) groter dan 15 mmHg of linker ventriculaire ejectiefractie minder dan 40% zoals bepaald door een veelpoortig angiogram (MUGA), angiografie, of echocardiografie.

9. De proefpersoon heeft ongecontroleerde systemische hypertensie zoals bewezen door systolische bloeddruk groter dan 160 mmHg of diastolische bloeddruk groter dan 100 mmHg.

10. De proefpersoon heeft ALT of AST niveaus tenminste groter dan 3 keer de bovenlimiet van normale, klinisch belangrijke leverziekte/dysfunctie, of bekende Child-Pugh klasse C leverziekte (Appendix 15.5) bij screening.

11. De proefpersoon heeft een andere ziekte of gesteldheid die de interpretatie van de onderzoeksbeoordelingen in de weg zouden kunnen staan.

12. De proefpersoon heeft een musculoskeletale aandoening (bv. artritis die de onderste ledematen aantast, recente heup- of kniegewrichtsvervanging, kunstbeen, maakt gebruik van een apparaat om te helpen bij het lopen (bv. wandelstok of looprek), of een ziekte die waarschijnlijk het lopen beperkt, of verbonden is aan een machine, die niet draagbaar is.

13. De proefpersoon heeft een onstabiele psychiatrische gesteldheid of is mentaal niet in staat om de doeleinden, de aard of de consequenties van het onderzoek te begrijpen, of heeft een gesteldheid die naar de mening van de onderzoeker een onacceptabel risico vormt voor de veiligheid van de proefpersoon.

14. De proefpersoon ontvangt een experimenteel medicijn, heeft een experimenteel apparaat in de plaats, of heeft deelgenomen aan een experimenteel medicijn- of -apparaatonderzoek binnen 30 dagen vóór screening.

15. De proefpersoon heeft chronische nierinsufficiëntie zoals bepaald door ofwel een screeningcreatininewaarde groter dan 2,5 mg/dl (221 μ mol/l) ofwel de vereisten voor dialyse.

16. De proefpersoon mag geen 3 of meer van de volgende risicofactoren voor linkerventrikelziekte/-stoornis hebben:
- i. Body Mass Index (BMI) * 30 kg/m²
 - ii. Voorgeschiedenis van essentiële hypertensie
 - iii. Diabetes mellitus * alle types
 - iv. Eerder bewijs van belangrijke coronaire ziekte, vastgesteld a.d.h.v. een van volgende: voorgeschiedenis van myocardinfarct of percutane coronaire ingreep of bewijs op angiografie van coronaire arteriële ziekte (> 50% stenose in minstens één coronaire slagader), positieve stresstest met beeldvorming, eerdere coronaire arteriële bypass graft, stabiele angina

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:	12-02-2014
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	/
Generieke naam:	orale treprostinil diethanolamine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
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	EUCTR2012-000097-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01560624
CCMO	NL40887.029.12