

Een verkennend, multicenter, open-label fase 4-onderzoek zonder controlegroep naar de effecten van macitentan op remodelering van het Rechter vEntrikel bij Pulmonale Arteriële hypertensie door cardiale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)

Gepubliceerd: 19-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel van de studie is het evalueren van het effect van macitentan op rechterventrikel en hemodynamische eigenschappen bij patiënten met symptomatische PAH. Secundaire doelen: Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45109

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPAIR

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Pulmonale arteriële hypertensie; Verhoogde bloeddruk in de bloedvaten in de longen.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Macitentan, Opsumit, Pulmonale arteriële hypertensie, Rechter ventrikel remodellering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De studie heeft 2 primaire eindpunten betreffende effectiviteit:

- Verandering in rechter ventrikel (RV) stroke volume (RVSV) op week 26 in vergelijking met baseline gemeten met cardiale MRI van de pulmonale flow.
- Ratio van Week 26 in vergelijking tot baseline PVR gemeten met RHC.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten bestaan uit eigenschappen van de rechterventrikel en pulmonale vaatstructuur, en algemeen geaccepteerde middelen om PAH progressie te meten:

Verandering van baseline in vergelijking met week 26 in:

- RV Eind Diastolisch Volume (RVEDV)
- RV Eind Systolisch Volume (RVESV)
- RV Ejectie Fractie (RVEF)
- RV massa
- 6MWD
- WHO FC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ernstigste chronische aandoening van de pulmonale circulatie is pulmonale arteriele hypertensie (PAH), een syndroom met diverse etiologieën en pathogenese gekenmerkt door een progressieve toename van pulmonaire arteriele druk (PAP) en in pulmonaire vasculaire weerstand (PVR) die potentieel leidt tot rechtszijdig hartfalen en dood. [Benza 2010, Kylhammar 2014, Oudiz 2013]. PAH wordt geassocieerd met structurele veranderingen in zowel pulmonaire vaatstructuur als rechterventrikel. De veranderingen in pulmonale structuur hebben betrekking op drie gecombineerde elementen: vasoconstrictie, vaatwand-remodellering, en trombose in situ [Humbert 2004]. De veranderingen in de rechterventrikel bestaan voornamelijk uit hypertrofie, dilatatie, veranderde contractibiliteit en septum verbuiging [Rich 2012, Franco 2012, Vonk-Noordegraaf 2011]. Deze veranderingen tezamen van de rechter ventrikel worden remodellering genoemd.

Op het moment is er geen genezing voor PAH. Echter, recente ontwikkelingen in het begrijpen van de pathogene factoren die leiden tot de pulmonale vasculaire aandoening hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe therapieën gericht op specifieke routes (prostacycline, endotheline, en stikstof oxide route) [Galiè 2013] waarvan geloofd wordt dat ze een belangrijke pathogene rol spelen. Verscheidene middelen zijn momenteel goedgekeurd voor de behandeling van PAH in de Verenigde Staten, Europa en Australie. Intraveneuze i.v.) prostacycline (epoprostenol), prostanoiden analogen, b.v., treprostinil (i.v., subcutaan [s.c.], inhalatie en oraal), en iloprost (i.v. en inhalatie), duale endotheline receptor antagonisten (ERAs; bosentan and macitentan), een selectieve ERA (ambrisentan), phosphodiesterase type 5 (PDE-5) remmers (sildenafil en tadalafil), en meer recentelijk, een stimulator van oplosbare guanylate cyclase (riociguat).

Vasodilators, zoals calcium channel blockers, zijn alleen effectief in een minderheid van de patiënten die een acute repons hebben op vasodilator testing [Rich 1992, Sitbon 2005].

Omdanks deze prestaties blijft PAH een serieuze levensbedreigende aandoening [Galiè 2013, Benza 2010], en nieuwe middelen blijven in ontwikkeling.

Macitentan is goedgekeurd in de VS, Europa, Australie, Canada, Israel, Mexico en Zwitserland voor de behandeling van PAH.

De effectiviteit werd getest in een lange-termijn studie bij PAH patiënten met voornamelijk WHO Functional Class (FC) II-III symptomen behandeld gedurende gemiddeld 2 jaar [Pulido 2013]. Patiënten werden behandeld met macitentan monotherapie of in combinatie met PDE-5 remmers of inhalatie prostanoiden.

De studie toonde aan dat macitentan 10 mg het risico van morbiditeit / mortaliteit vermindert bij patiënten met symptomatische PAH (een risicovermindering van 45%).

De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verandering in 6 minuten looptest (6MWD) op

maand 6 vergeleken met baseline toonde een verbetering van 22.0 m met macitentan 10 mg versus placebo. Een hemodynamische sub-studie toonde een vermindering van PVR bij maand 6 ten opzichte van baseline van 36.5% met macitentan 10 mg.

The purpose of the study is to further extend the knowledge of macitentan by assessing the effects of macitentan on the cardiac muscle, and specifically on the right ventricle.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het evalueren van het effect van macitentan op rechterventrikel en hemodynamische eigenschappen bij patiënten met symptomatische PAH.

Secundaire doelen:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van macitentan bij patiënten met symptomatische PAH.

Onderzoeksopzet

Een verkennend, multicenter, open-label fase 4-onderzoek zonder controlegroep naar de effecten van macitentan op 'Remodeling' van het Rechter vEntrikel bij Pulmonale Arterlële hyperTensie door cardiale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI). Honderd patiënten zullen geïncludeerd worden in ongeveer 50 centra in ongeveer 12 landen in Azië, Australië, Europa en Noord-Amerika. Enrolment zal competitief zijn tussen de deelnemende centra.

De studie bestaat uit de volgende tijds punten en periodes:

Screening begint bij tekenen van het informed consent formulier (ICF) en eindigt bij start van studiebehandeling (tot 28 dagen na ICF handtekening).

Baseline: Baseline waarden worden verzameld gedurende screening of bij start studiebehandeling (dag 1), voor het nemen van de medicatie. Behandelingsperiode start bij de eerste dosering van studiemedicatie (dag 1 van de studie) en eindigt met EOT op de dag van de laatste dosering van studiemedicatie.

De veiligheids-follow up begint meteen na de laatste dosering van studiemedicatie en eindigt 30 tot 37 dagen na EOT met de einde studie visite (EOS).

Als onderdeel van dit protocol, zullen drie sub-studies uitgevoerd worden in geselecteerde centra. Elke geselecteerde centrum zal deelnemen in een of meerdere sub-studies. In deze centra wordt alle patiënten die deelnemen aan de hoofdstudie, de mogelijkheid geboden deel te nemen in de sub-studies.

1. Metabolisme sub-studie (alleen geselecteerde centra in VS).
2. Biopsie sub-studie.
3. Echo sub-studie.

Deelname van een patient aan de studie is ongeveer 14 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiebehandeling is macitentan 10 mg, eenmaal daags oraal in te nemen. De dosering en toediening zijn volgens product etikettering.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: patiënten zullen het ziekenhuis moeten bezoeken zoals beschreven in het protocol. Ze zullen cardiale MRI's ondergaan, rechtszijdige hartkatheterisaties en bloed wordt afgenomen. Patiënten in de echo sub-studie ondergaan bijkomende echocardiografieën. Vrouwelijke patiënten in vruchtbare leeftijd zullen strikte regels mbt anticonceptie moeten volgen en maandelijkse zwangerschapstesten ondergaan.

Risico's: macitentan kan geassocieerd worden met hoofdpijn, abnormale leverfunctie, anemie, vocht vasthouden, lage bloeddruk, ontsteking van de keel en neusholtes, ontsteking van de luchtwegen, influenza, urineweg infectie, hypersensitiviteit reacties, pulmonair oedeem bij patiënten met pulmonaire veno-occlusieve aandoening.

Er is een klein risico op pijn of kneuzing en infectie wanneer bloed afgenomen wordt.

Rechtszijdige hartkatheterisatie kan geassocieerd worden met bijwerkingen. Kleine lokale bijwerkingen omvatten onder andere kneuzing of hematomen, zwelling en infectie. Bijwerkingen die zelden voorkomen zijn onder andere hartritmestoornissen, lage bloeddruk, bloedingen, algemene infectie, klaplong, klontering van bloed, soms gevolgd door obstructie van een arterie. Complicaties kunnen soms, echter zelden, fataal zijn.

Voordelen: Er is geen garantie dat patiënten direct voordeel gaan hebben van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
Allschwil 4123
CH

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
Allschwil 4123
CH

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. Getekend consent formulier vóór studie-specifieke procedures.
2. Symptomatische pulmonale hypertensie (PAH)
3. Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) Functionele Klasse (FC) I tot III
4. PAH etiologie in één van de volgende groepen volgens de Nice classificatie:
 - 1.1 Idiopathische PAH
 - 1.2 Erfelijke PAH
 - 1.3 Medicijn- en toxine-geïnduceerde PAH
 - 1.4.1 PAH geassocieerd met bindweefselziekte
 - 1.4.4 PAH geassocieerd met aangeboren hartafwijkingen: alleen eenvoudige (atrial septum defect, ventriculair septum defect, patent ductus arteriosus) congenitale systemische tot pulmonaire shunts op zijn minst 2 jaar na chirurgische ingreep
5. Hemodynamische diagnose van PAH bevestigd door rechtszijdige hartkatheterisatie (RHC) uitgevoerd tussen Dag -28 en Dag-1 (inclusie RHC; RHC data verkregen op het onderzoekscentrum binnen dit tijdsbestek, voor afname van geïnfomeerde toestemming, is toegestaan) die laat zien:
 - mPAP $\geq$ 25 mmHg en
 - o PCWP of LVEDP $\leq$ 12 mmHg en PVR $\geq$ 4 Wood Units (WU) (320 dyn.sec.cm-5) of
 - o 12 mmHg $\leq$ PCWP or LVEDP $\leq$ 15 mmHg and PVR $\geq$ 6WU (480 dyn.sec.cm-5)
6. 6-minuten loopafstand (6MWD) $\geq$ 150 m bij screening
7. Voor patiënten behandeld met orale lisdiuretica, moet de behandelingsdosering stabiel zijn voor minstens 1 maand voorafgaand aan de inclusie RHC.
8. Voor patiënten behandeld met PDE-5 remmers, moet de dosering stabiel zijn voor minstens 3 maanden voorafgaand aan de inclusie RHC (initiatie van PDE-5 remmers tijdens screening is toegestaan nadat alle screening assessments zijn uitgevoerd).
9. Voor patiënten behandeld met beta blockers, moet de dosering stabiel zijn voor minstens 1 maand voorafgaand aan de inclusie RHC.
10. Mannen of vrouwen $\geq$ 18 en $<$ 75 jaar oud. Voor patiënten met de leeftijd $\geq$ 65 and $<$

75 jaar wordt een geschiktheidsformulier ingediend bij een lid van de Steering Committee, die het recht zal hebben om deze patient uit te sluiten.

who will reserve the right to exclude the patient.

11. Vrouwen in vruchtbare leeftijd moeten:

- a. Een negatieve serum zwangerschapstest gedurende screening en een negatieve urine zwangerschapstest op Dag 1, en
- b. Toestemmen om betrouwbare methodes van anticonceptie te gebruiken vanaf screening tot 30 dagen na einde studiebehandeling, en
- c. Toestemmen om maandelijkse zwangerschapstesten te ondergaan tot 30 dagen na einde van de studiebehandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gewicht < 40 kg

2. Body mass index (BMI) > 35kg/m². Voor patienten met 30kg/m² < BMI < 35kg/m², wordt een geschiktheidsformulier ingediend bij een lid van de Steering Committee, die het recht zal hebben om deze patient uit te sluiten.

3. Zwangerschap, borstvoeding of intentie om zwanger te worden gedurende de studie.

4. Recent gestart (< 8 weeks voor tekenen van consent formulier) of geplande cardio-pulmonair revalidatieprogramma.

5. Gekende bijkomende levensbedreigende aandoening met een levensverwachting < 12 maanden.

6. Een aandoening die protocol- of behandelingstrouw zou kunnen beïnvloeden.

7. Hospitalisatie voor PAH (hospitalisatie voor PAH diagnose uitgezonderd) binnen 3 maanden voorafgaand aan tekenen van consent formulier.

8. Linkszijdig atrium volume geïndexeerd voor body surface area (BSA) ≥ 43mL/m² middels echocardiography of hart-MRI

9. Matige tot ernstige linkerhart valvulaire ziekte.

10. Geschiedenis van pulmonair embolisme of diepe veneuze trombose.

11. Aanwezigheid van een of meer van de volgende tekenen van relevante longaandoening:

Presence of one or more of the following signs of relevant lung disease at any time up to screening:

o Diffusie capaciteit van de long voor koolstofmonoxide (DLCO) < 40% van de verwachte waarde (alleen geschikt indien geen of milde interstiele longaandoening op computertomography).

o FVC < 60% van de verwachte waarde.

o Gedwongen uitgeademd volume in een seconde (FEV1) < 60% van de verwachte waarde.

12. Matige tot ernstige restrictieve longaandoening (bijvoorbeeld totale long capaciteit < 60% van verwachte waarde) op enig moment voorafgaand aan inclusie.

13. Bewijs voor significante coronair arterie aandoening vastgesteld door:

o Geschiedenis van myocard infarct of

o Meer dan 50% stenose in een coronaire arterie (door percutane coronaire interventie of angiografie) of

- o Stijging van ST segment op electrocardiogram of
- o Geschiedenis van coronair arterie bypass grafting of
- o Stabiele angina
- 14. Bekende ongecontroleerde diabetes mellitus (naar oordeel van de onderzoeker)
- 15. Ernstige nierinsufficiëntie (gecalculeerde creatinine klaring < 30 mL/min)
- 16. Kanker
- 17. Systolische bloeddruk < 90 mmHg
- 18. Ernstige leverbeperking (met of zonder cirrose) volgens National Cancer Institute orgaan dysfunctie werkgroep criteria, gedefinieerd als total bilirubine > 3 × ULN vergezeld van een AST stijging > ULN bij Screening.
- 19. Hemoglobine < 100g/L
- 20. Serum aspartate aminotransferase (AST) en/of alanine aminotransferase (ALT) > 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde.
- 21. Benodigde dialyse
- 22. Reageerders op acute vasoreactiviteit test gebaseerd op medische geschiedenis.
- 23. Voorgaand gebruik van endotheline receptor antagonisten, stimulators van oplosbare guanylate cyclase of prostacycline of prostacycline analogen
- 24. Behandeling met sterke stimulators van CYP3A4 binnen 4 weken voor start van studiebehandeling (b.v., carbamazepine, rifampicine, rifabutine, phenytoïne en St. John's Wort)
- 25. Behandeling met sterke remmers van CYP3A4 binnen 4 weken voorafgaand aan start studiebehandeling (b.v., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, telithromycine, nefazodone, ritonavir, and saquinavir)
- 26. Behandeling met een ander experimenteel middel (gepland, of genomen binnen 3 maanden voorafgaand aan start studiebehandeling).
- 27. Hypersensitiviteit voor endotheline receptor antagonisten of hulpstoffen van de formulering van macitentan (lactose, magnesium stearaat, microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, polyvinyl alcohol, polysorbate, titanium dioxide, talc, xanthan gum, and lecithin soya)
- 28. Claustrofobie
- 29. MRI-incompatibele permanente cardiale pacemaker, automatische interne cardioverter
- 30. Metalen implantaat (b.v. defibrillator, neurostimulator, hoorapparaat, permanent gebruik van infuus).
- 31. Atrium fibrillatie, multiële premature ventriculaire of atriale contracties (PVCs/PACs), of een andere aandoening die zou kunnen interfereren met juiste cardiale gevoeligheid gedurende magnetische resonantie beeldvorming (MRI)
- 32. Alleen voor patiënten in de metabolisme sub-study: glucose intolerantie
- 33. Alleen voor patiënten in de biopsie sub-study: PAH etiologie in Nice classificatie 1.4.4: PAH geassocieerd met aangeboren hartafwijkingen or 1.4.1: PAH geassocieerd met bindweefselziekte.

Onderzoeksofzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-06-2015
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Macitentan
Generieke naam:	Macitentan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

9 - Een verkennend, multicenter, open-label fase 4-onderzoek zonder controlegroep na ... 1-06-2025

Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
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	EUCTR2014-004066-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02310672
CCMO	NL51561.029.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 01-12-2020

Datum eerste publicatie onderzoek
27-05-2020