

Een Fase 3, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek ter beoordeling van de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van gepulseerde stikstofmonoxide voor inhalatie (iNO) in vergelijking met placebo bij symptomatische proefpersonen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH): INOvation-1 (Deel 1 en Deel 2)

Gepubliceerd: 05-09-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Deel 1 - geblindeerde behandelingsperiode: Primaire doelstelling: Het evalueren van de effectiviteit van stikstofmonoxide voor inhalatie (iNO) ten aanzien van inspanning met gebruikmaking van de "afgelegde afstand tijdens de 6-minuten-wandeltest...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46327

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PULSE-PAH-004

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Pulmonale Arteriële Hypertensie (PAH)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bellerophon Pulse Technologies LLC

Overige ondersteuning: Bellerophon Pulse Technologies LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: arteriële, hypertensie, pulmonale

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1 (geblindeerde behandelingsperiode):

Primair eindpunt: De effectiviteit van iNO zoals gemeten door de voor placebo gecorrigeerde verandering in 6MWD vanaf baseline t/m Week 18.

Deel 2 (open-label periode):

Primair eindpunt: De incidentie van ongewenste voorvallen (AE*s) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s) bij langdurige behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1 (geblindeerde behandelingsperiode):

Secundaire eindpunten:

1. TTCW: De tijd (in dagen) vanaf het begin van de behandeling tot het eerste voorval (de eerste dag waarop het voorval wordt opgemerkt), met iNO in

vergelijking met placebo, gemeten vanaf baseline tot en met Week 18. Een

TTCW-voorval wordt gedefinieerd als één of meer van de volgende:

- a. Overlijden (overlijden ongeacht de oorzaak)
 - b. Atriale septostomie
 - c. Ziekenhuisopname als gevolg van verergering van PAH (officieel vastgesteld)
 - d. Begin van een nieuwe behandeling speciaal voor PAH
(endothelinereceptorantagonisten [ERA's], fosfodiësterase type-5 [PDE-5]
-remmers of prostanoïden), verhoging van de dosis van een ERA of PDE-5,
verhoging van de dosis of frequentie van een prostanoïde voor inhalatie, of
verhoging van de dosis van een intraveneuze of subcutane prostanoïde van >10%.
 - e. Afname van >15% ten opzichte van baseline of > 30% in vergelijking met de
laatste onderzoeksgelateerde meting van 6MWD die moet worden bevestigd door
een herhalingsmeting die ten minste 14 dagen later wordt uitgevoerd
 - f. Verergering van functionele klasse volgens de indeling van de WHO (bijv.
van klasse II naar klasse III of IV, OF van klasse III naar klasse IV); die
moet worden bevestigd door een herhalingsbeoordeling die ten minste 14 dagen
later wordt uitgevoerd
2. Verandering in functionele klasse volgens de indeling van de WHO, met iNO
in vergelijking met placebo, vanaf baseline t/m Week 18.

Tertiaire eindpunten:

1. Verandering in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (met behulp van
SF-36 Health Survey, versie 2), met iNO in vergelijking met placebo, vanaf
baseline t/m Week 18

2. Verandering in pulmonale hemodynamiek (d.w.z. hartdebiet [CO], hartindex [CI], gemiddelde druk in de longslagaders [mPAP], gemiddelde pulmonale capillaire wiggedruk [mPCWP], systolische druk in de longslagaders [sPAP], diastolische druk in de longslagaders [dPAP], pulmonale vaatweerstand [PVR], en zuurstofverzadiging gemeten met een pulsoximeter [SpO₂], gemengd veneus O₂, en druk in het rechter atrium [RAP]), gemeten door middel van katheterisatie van de rechterkant van het hart (RHC), met iNO in vergelijking met placebo, vanaf baseline t/m Week 18, bij een subgroep van proefpersonen (ongeveer 50), in geselecteerde centra

3. Verandering in echocardiogrammetingen van de functie van het rechterventrikel (met inbegrip van fractionele oppervlakteverandering van het rechter ventrikel, systolische druk in de longslagaders [sPAP], TAM (tricuspid annular motion)/TAPSE (tricuspidale annulaire plane systolic excursion), TASV (tricuspid annular systolic velocity), en Tei-index) en de functie van het linkerventrikel (met inbegrip van ejectiefractie van het linkerventrikel [LVEF], grootte van het linker ventrikel, en verbetering in vroege diastolische relaxatiesnelheidsnelheid van het linker ventrikel), met iNO in vergelijking met placebo, vanaf baseline t/m Week 18, bij een subgroep van proefpersonen (ongeveer 50), in geselecteerde centra

4. Verandering in NT-proBNP, met iNO in vergelijking met placebo, vanaf screening t/m Week 18.

5. Verandering in Borg-score voor dyspneu onmiddellijk na 6MWT, met iNO in vergelijking met placebo, vanaf baseline t/m Week 18

6. Verandering in 6MWD in verband met de mate van therapietrouw, met iNO in

vergelijking met placebo, vanaf baseline t/m Week 18

7. Het aantal proefpersonen met een onbevredigende klinische respons, met iNO

in vergelijking met placebo, vanaf baseline t/m Week 18. Gedefinieerd als:

Symptomen van functionele klasse III of IV volgens de indeling van de WHO

zonder verbetering in 6MWD

8. Aantal proefpersonen dat een hart-long- of longtransplantatie ondergaat,

aantal proefpersonen dat op de wachtlijst staat voor een transplantatie, en

aantal proefpersonen dat overlijdt tijdens het wachten op een transplantatie,

vanaf baseline t/m Week 18

9. Gebruik van medische middelen, met iNO in vergelijking met placebo, vanaf

baseline t/m Week 18

Veiligheidseindpunten:

1. Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE's)

2. Incidentie van apparatuurstoring en/of apparatuurdefect die/dat leidt tot

een AE

3. Incidentie van rebound pulmonale hypertensie (PH)

4. Klinisch significante veranderingen in het volgende:

a. Klinische laboratoriumtests

b. Longfunctietests

c. Vitale functies

Deel 2 (open-label periode) Secundaire eindpunt: Het evalueren van de

verandering in 6MWD bij proefpersonen die overschakelen van behandeling met

placebo naar behandeling met de werkzame stof na 4 maanden 8 maanden en 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PAH gaat samen met een verstoring van NO productie, deels door een verminderde activiteit van stikstofoxide synthase in het endotheel van longslagaders.

Dientengevolge kan chronische toediening van iNO beschouwd worden als vervangingstherapie in bepaalde patienten en maakt het een logische keuze voor klinisch onderzoek.

Doel van het onderzoek

Deel 1 - geblindeerde behandelingsperiode:

Primaire doelstelling:

Het evalueren van de effectiviteit van stikstofmonoxide voor inhalatie (iNO) ten aanzien van inspanning met gebruikmaking van de "afgelegde afstand tijdens de 6-minuten-wandeltest (6MWD)" bij proefpersonen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die op dit moment achtergrondmedicatie voor PAH en langdurige zuurstoftherapie (LTOT) krijgen.

Secundaire doelstellingen:

1. Het evalueren van de TTCW-gegevens (tijd tot klinische verergering)
2. Het evalueren van de verandering in functionele klasse volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

Veiligheidsdoelstellingen:

1. Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van iNO

Tertiaire doelstellingen:

1. Het evalueren van veranderingen in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven met behulp van de SF-36 (Short Form-36 Health Survey, versie 2)
2. Het evalueren van de impact van iNO op de pulmonale hemodynamiek in een subgroep van proefpersonen
3. Het evalueren van veranderingen in de functie van het rechterventrikel (RV) en het linkerventrikel (LV) zoals gemeten met behulp van echocardiografie, in een subgroep van proefpersonen
4. Het evalueren van veranderingen in NT-proBNP-waarden (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide)
5. Het evalueren van de verandering in de Borg-score voor dyspneu onmiddellijk na de 6-minuten-wandeltest (6MWT)
6. Het evalueren van de verandering in de 6MWD in verband met de mate van correlatie tussen therapietrouw en klinische effectiviteitsmetingen
7. Het evalueren van proefpersonen met een onbevredigende klinische respons
8. Het evalueren van de impact van iNO op de frequentie van hart-long- of

longtransplantatie en overlijden tijdens het wachten op transplantatie

9. Het evalueren van de impact van iNO op het gebruik van medische middelen

Deel 2 (open-label periode):

Primaire doelstelling:

1. Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van iNO op lange termijn

Secundaire doelstelling:

2. Het evalueren van de verandering in inspanningstolerantie bij proefpersonen die overschakelen van de placebo naar de actieve behandeling

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van gepulseerde iNO in vergelijking met placebo bij symptomatische proefpersonen met PAH. Deel 1 (geblindeerde behandelingsfase): Proefpersonen zullen in Week 0 worden gerandomiseerd (1:1) naar ofwel placebo met een dosisinstelling van 75 mcg/kg ideaal lichaamsgewicht (IBW)/uur, of iNO met een dosisinstelling van 75 mcg/kg IBW/uur.

Na randomisatie volgt er voor de proefpersonen een 2-weekse aanlooperperiode. Proefpersonen die gerandomiseerd worden naar placebo krijgen placebo en proefpersonen die gerandomiseerd worden naar actieve NO krijgen een lage dosis iNO van 15 mcg/kg IBW/uur. Proefpersonen die tijdens de aanlooperperiode niet voldoen aan het vereiste gebruik van het experimentele INOpulse-toedieningsapparaat (hierna INOpulse-apparaat genoemd) voor gemiddeld 12 uur per dag of langer, worden uit het onderzoek gehaald. Degenen die daarvoor in aanmerking komen, gaan over naar de geblindeerde behandelingsperiode van Deel 1, in het cohort waarnaar zij in Week 0 zijn gerandomiseerd. Randomisatie wordt gestratificeerd naar het gebruik van prostanoiden bij baseline.

Deel 2 (open-label periode):

Nadat proefpersonen de geblindeerde behandeling van 18 weken hebben voltooid en alle onderzoeken van Deel 1 hebben ondergaan, wordt aan hen open-label behandeling aangeboden met iNO 75 mcg/kg IBW/uur.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Catherisatie rechter harthelft - Venapunctie - Echocardiogram

Inschatting van belasting en risico

Voor het onderzoeksmiddel (stikstofmonoxide voor inhalatie): Stikstofmonoxide voor inhalatie (iNO) is een kleurloos gas. De bekende mogelijke risico's die gepaard gaan met het inademen van iNO zijn:

- Rebound pulmonale hypertensie

Als bij ernstig zieke patiënten, zoals op de afdeling Intensieve Zorg, die aan een beademingsapparaat (een machine die iemand helpt ademen) liggen, de toevoer van stikstofmonoxide voor inhalatie plotseling wordt stopgezet, kan de bloeddruk in de longen plotseling toenemen wat kan resulteren in een daling van het zuurstofgehalte in het bloed (zuurstofdesaturatie of hypoxemie), lage bloeddruk in het lichaam (hypotensie) of, in zeer ernstige gevallen, hartstilstand of overlijden. Dit syndroom wordt "rebound pulmonale hypertensie" genoemd. De behandeling bestaat uit het opnieuw toedienen van het onderzoeksmiddel, het toedienen van zuurstof en het behandelen van de symptomen.

Bij PAH-patiënten die niet in ernstig zieke toestand op de afdeling Intensieve Zorg liggen en die geen kunstmatige beademing nodig hebben, is het syndroom "rebound pulmonale hypertensie" niet gemeld. Ook bij PAH-patiënten met een katheterisatie van de rechterkant van het hart die gedurende 5-10 minuten een acute vasodilatatie-test (een test om vast te stellen of de druk in uw longslagaders kan dalen met stikstofmonoxide voor inhalatie of een ander geneesmiddel) ondergaan, is rebound pulmonale hypertensie niet waargenomen. Als zich symptomen van rebound pulmonale hypertensie voordoen wanneer de toevoer van het onderzoeksmiddel plotseling stopt (bijvoorbeeld als het onderzoeksapparaat niet goed functioneert of wanneer u het verwijdt) of op enig moment wanneer u het gebruik van het onderzoeksmiddel beëindigt, moet u onmiddellijk het onderzoeksmiddel weer gaan gebruiken en de onderzoeksarts waarschuwen. Deze symptomen kunnen bestaan uit: lage bloeddruk, trage of snelle hartslag, flauwvallen (syncope) of een laag zuurstofgehalte in uw bloed.

- Methemoglobinemie

Het gedurende langere perioden inademen van grote hoeveelheden stikstofmonoxide kan leiden tot de productie van methemoglobine (een afwijkende vorm van hemoglobine in het bloed; hemoglobine is een stofje in het bloed dat zuurstof transporteert), waardoor het zuurstofgehalte in het bloed nog verder kan dalen. De doses onderzoeksmiddel die in dit onderzoek worden gebruikt, zijn lager dan de doses waarvan gebleken is dat ze bij gezonde personen verhoogde methemoglobinewaarden veroorzaken. In dit onderzoek zullen uw methemoglobinewaarden periodiek worden gecontroleerd. Als u methemoglobinemie zou ontwikkelen, is voor de verhoogde methemoglobinewaarden geen behandeling nodig. Zodra u stopt met het gebruik van het onderzoeksmiddel zullen de waarden weer normaal worden.

Longirritatie of longontsteking: Stikstofmonoxide voor inhalatie kan reageren met zuurstof onder vorming van stikstofdioxide (NO₂). NO₂ kan longirritatie of longontsteking veroorzaken. Het onderzoeksapparaat is uitgerust met veiligheidsvoorzieningen die voorkomen dat NO₂ wordt gevormd.

- Voor het onderzoeksapparaat (INOpulse): Het grootste risico van het onderzoeksapparaat is dat het niet goed functioneert vanwege een defect of beschadiging. Als dit gebeurt, wordt het onderzoeksmiddel niet op de juiste wijze toegevoerd. In dit soort gevallen moet u het aan u verstrekte reserve-apparaat gebruiken en uw onderzoeksarts bellen.

- Voor de neuscanule: U kunt last krijgen van roodheid, bloedingen of, in

ernstige gevallen, zweren in uw neus als gevolg van irritatie door de slang of de constante stroom van gas door uw neus.

Voor de bloedafname (venapunctie): We zullen bloed afnemen uit uw arm. U kunt wat pijn voelen wanneer bij u bloed wordt afgenomen. Er is een kleine kans dat de naald een bloeding, bloeduitstorting of een infectie zal veroorzaken.

Voor zwangerschap/Risico voor het ongeboren kind (voor vrouwen): Als u borstvoeding geeft of als u zwanger bent, kunt u niet aan het onderzoek deelnemen, omdat we niet weten welke invloed het onderzoeksmiddel heeft op een ongeboren kind of een kind dat borstvoeding krijgt. Als u seksueel actief bent en zwanger zou kunnen worden, moeten u en uw mannelijke partner(s) twee efficiënte anticonceptiemethoden gebruiken, zoals anticonceptiepillen, Depo-Provera, Norplant, een spiraaltje, een pessarium of een condoom met een zaaddodend middel, of onthouding. U moet instemmen met het gebruik van twee anticonceptiemethoden voor de gehele duur van uw deelname aan dit onderzoek. Als u tijdens het onderzoek zwanger raakt, vertel dit dan onmiddellijk aan de onderzoeksarts en aan uw zorgverlener. U zult dan uit het onderzoek worden gehaald. Er zijn geen onderzoeken bekend naar de effecten van langdurige inhalatie van NO op de voortplantings- en ontwikkelingstoxicologie, en blootstelling aan NO tijdens de zwangerschap en lactatie moet worden vermeden. Omdat er geen informatie is over het effect van het onderzoeksmiddel op een zwangerschap of het ongeboren kind, zal de onderzoeksarts of een onderzoeksmedewerker tijdens het verloop van uw zwangerschap contact met u opnemen en vragen of zij de uitkomst van de zwangerschap en de toestand van uw baby mogen volgen.

- Voor zwangerschap/Risico voor het ongeboren kind (voor mannen): Als u een seksueel actieve man bent en een vrouw zwanger zou kunnen maken, moet u er zeker van zijn dat uw vrouwelijke partner(s) een efficiënte anticonceptiemethode gebruikt/gebruiken, zoals anticonceptiepillen, Depo-Provera, Norplant, een spiraaltje of een pessarium met een zaaddodend middel. Zelf moet u tijdens de geslachtsgemeenschap een condoom met een zaaddodend middel gebruiken. Onthouding is ook een efficiënte anticonceptiemethode. U moet twee anticonceptiemethoden gebruiken voor de gehele duur van uw deelname aan dit onderzoek. Een vasectomie is een aanvaardbare anticonceptiemethode voor dit onderzoek. Als uw seksuele partner toch zwanger raakt tijdens het wetenschappelijk onderzoek, vertel dit dan onmiddellijk aan de onderzoeksarts en vraag uw partner om dit onmiddellijk aan haar zorgverlener te vertellen. Omdat er geen informatie is over het effect van het onderzoeksmiddel op een zwangerschap of het ongeboren kind, zal de onderzoeksarts of een onderzoeksmedewerker tijdens het verloop van de zwangerschap contact met u opnemen en vragen of zij de uitkomst van de zwangerschap en de toestand van uw baby mogen volgen.

- Voor mogelijke wisselwerkingen tussen geneesmiddelen: Er zijn verscheidene geneesmiddelen (op recept verkrijgbaar en vrij verkrijgbaar) die problemen kunnen opleveren wanneer zij samen met het onderzoeksmiddel worden gebruikt. De onderzoeksarts zal alle geneesmiddelen die u gebruikt zorgvuldig doornemen voordat u het onderzoeksmiddel krijgt. Als andere zorgverleners nieuwe geneesmiddelen aan u voorschrijven tijdens uw deelname aan dit onderzoek,

vertel dit dan aan uw onderzoeksarts voordat u het nieuwe geneesmiddel gaat gebruiken. U zou ook kunnen vragen of die zorgverlener met de onderzoeksarts wil overleggen voordat hij/zij het nieuwe geneesmiddel voorschrijft. U mag gedurende het onderzoek geen nieuwe vrij verkrijgbare geneesmiddelen gaan gebruiken, tenzij u ze eerst door de onderzoeksarts hebt laten controleren.

Contactpersonen

Publiek

Bellerophon Pulse Technologies LLC

Liberty Corner Road Suite 302 184
Warren, New Jersey 07059
US

Wetenschappelijk

Bellerophon Pulse Technologies LLC

Liberty Corner Road Suite 302 184
Warren, New Jersey 07059
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)

Deel 1 geblindeerde behandelingsperiode:

1. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming (en instemming indien van toepassing) voorafgaand aan de start van onderzoeksgelateerde procedures of beoordelingen
2. Een bevestigde diagnose van PAH Groep 1 met ofwel idiopathische PAH (IPAH), erfelijke PAH, geneesmiddelen- en toxinegeïnduceerde PAH, geassocieerde PAH (APAH) met bindweefselziekten (CTD), APAH met aangeboren hartziekte (niet-gecorrigeerd of ten minste 1 jaar vóór de screening gecorrigeerd), APAH met infecties door het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie), of APAH met portale hypertensie
3. Proefpersonen krijgen ten minste één PAH-specifieke therapie (ERA of PDE-5-remmer, of prostacycline of een prostacycline-analoog (voor inhalatie, subcutaan of intraveneus)) waarbij proefpersonen gedurende ten minste 3 maanden vóór de screening dezelfde therapie moeten hebben en gedurende 4 weken vóór de screening een stabiele dosering moeten hebben. (Proefpersonen zouden de optimale therapie moeten krijgen in overeenstemming met de ernst van de ziekte)
4. Proefpersonen gebruiken zuurstoftherapie via een neuscannule gedurende ten minste 4 weken vóór de screening
5. De diagnose PAH is in de voorgaande 5 jaar bevestigd door middel van katheterisatie van de rechterkant van het hart (RHC), in overeenstemming met de volgende definities:
 - $PVR \geq 400 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ (5 Wood-eenheden)
 - $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$
 - $PCWP$ of $LVEDP \leq 15 \text{ mmHg}$
 - Proefpersonen die verder voldoen aan alle inclusiecriteria en aan geen van de exclusiecriteria, maar in de afgelopen 5 jaar geen RHC hebben ondergaan, komen in aanmerking voor het onderzoek als zij een RHC ondergaan en vervolgens voldoen aan het criterium van pulmonale hemodynamiek
6. $6MWD \geq 100$ meter en ≤ 450 meter vóór randomisatie
7. Functionele klasse II-IV volgens de indeling van de WHO. Proefpersonen met een functionele klasse IV volgens de indeling van de WHO moeten worden behandeld met prostacycline of een prostacycline-analoog (subcutaan of intraveneus), plus ten minste één aanvullende PAH-specifieke therapie (ERA of PDE-5), indien deze beschikbaar is voor de proefpersoon en vergoed wordt door de ziektekostenverzekering
8. Leeftijd van 18 t/m 85 jaar
9. Bereid om het INOpulse-toedieningsapparaat gedurende ten minste 12 uur per dag te gebruiken
10. Bereid om het onderzoeksmiddel te blijven gebruiken totdat de proefpersoon de beoordelingen van Week 18 heeft ondergaan
11. Vrouwelijke vruchtbare proefpersonen moeten voorafgaand aan de behandeling een negatieve zwangerschapstest (in serum of urine) hebben. Alle vrouwelijk proefpersonen moeten adequate voorzorgsmaatregelen nemen om zwangerschap te vermijden. ;Deel 2 (open-label periode):

Inclusiecriteria Deel 2:

1. Verstrekken van formulier voor geïnformeerde toestemming voordat met door het onderzoek voorgeschreven procedures of onderzoeken wordt begonnen
2. De proefpersoon moet de geblindeerde behandeling gedurende 18 weken hebben gevolgd en alle onderzoeken van Week 18 hebben ondergaan
3. De open-label behandeling is naar het oordeel van de onderzoeker in het belang van de

proefpersoon nadat deze de 18 weken durende geblindeerde behandeling heeft voltooid.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel 1 (geblindeerde behandelingsperiode):

1. Proefpersonen met een bekende hiv-infectie die een voorgeschiedenis (in de afgelopen 3 maanden) hebben van een opportunistische longziekte (bijv. tuberculose, Pneumocystis carinii-pneumonie of andere longontstekingen) op het moment van de screening
2. Geassocieerde PAH met onbehandelde schildklierafwijkingen, glycogeenstapelingsziekte, ziekte van Gaucher, erfelijke hemorragische teleangiëctasie, hemoglobinoopathiën, myeloproliferatieve ziekten of splenectomie
3. Proefpersonen met longaandoeningen die kunnen bijdragen aan PAH met inbegrip van, maar niet beperkt tot, chronische bronchiëctasieën, cystic fibrosis of een andere longaandoening waarvan de onderzoeker het mogelijk acht dat deze bijdraagt aan de ernst van de ziekte of dat deze de toediening van iNO belemmert als gevolg van een luchtwegaandoening
4. Proefpersonen die riociguat krijgen
5. Proefpersonen die orale prostanoïden als monotherapie krijgen
6. Geassocieerde PAH met significante veneuze of capillaire betrokkenheid, bekende of vermoede pulmonaal veneuze occlusieve ziekte, of pulmonale capillairhemangiomatosis
7. Elke proefpersoon met pulmonale hypertensie (PH) Groep 2, 3, 4 of 5 volgens de indeling van de WHO.
8. Proefpersonen met één of meer van de volgende hartafwijkingen:
 - a. Onderliggende cardiomyopathie of klinisch significant aorta- of mitraliskleplijden (naar het oordeel van de onderzoeker)
 - b. Systolische disfunctie van het linkerventrikel (LVSD), d.w.z. ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF) < 40% of verkortingsfractie van het linkerventrikel (LVSF) < 22%, zoals bepaald door lokale beoordeling
 - c. Huidige symptomatische kransslagaderziekte, myocardinfarct binnen 1 jaar, of een kransslagaderingreep binnen 6 maanden
9. Systemische hypertensie gedefinieerd als systolische bloeddruk (SBP) > 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk (DBP) > 100 mmHg aanhoudend tijdens de screening na een periode van rust (behandeld of niet-behandeld)
10. Bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van diep-veneuze trombose, longembolie/-infarct of protrombotische stoornis moet chronische tromboembolische pulmonale hypertensie (CTEPH) zijn uitgesloten door middel van een ventilatie-/perfusie (V/Q) -scan van de longen
11. Ernstige obstructieve longziekte zoals gedefinieerd als een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde/geforceerde vitale capaciteit (FEV1/FVC) < 70% plus FEV1 < 55% van de voorspelde waarde
12. Matige tot ernstige restrictieve longziekte: totale longcapaciteit (TLC) < 60% van voorspelde waarde; als TLC 60% tot 70% van voorspelde waarde is, een CT-scan met hoge resolutie die diffuse ziekte of meer dan milde onbetrouwbare ziekte laat zien
13. Elke proefpersoon die een PCWP > 20 mmHg ontwikkelt of heeft ontwikkeld tijdens acute

vasodilatatie-tests (AVT)

14. Systemische hypotensie gedefinieerd als SBP < 90 mmHg aanhoudend tijdens de screening na een periode van rust

15. Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, d.w.z., Child-Pugh Klasse B of C

16. Dialysepatiënten

17. Een acute of chronische lichamelijke beperking (anders dan dyspneu als gevolg van PAH) die een belemmering zou kunnen vormen voor het vermogen om te voldoen aan de onderzoeksprocedures of voor de therapietrouw (d.w.z. 6MWT), met inbegrip van het volgens het onderzoeksprotocol (mee)dragen van het INOpulse-toedieningsapparaat, of één of meer medische problemen die waarschijnlijk een belemmering vormen voor voltooiing van het onderzoek

18. Vrouwen die op het moment van de screening zwanger zijn of borstvoeding geven

19. Toediening van L-arginine binnen 1 maand vóór de screening

20. Bekende gelijktijdig optredende ziekte met een levensverwachting van minder dan 1 jaar

21. Atriale septostomie binnen 3 maanden vóór randomisatie

22. Gelijktijdig gebruik van het INOpulse-apparaat en een CPAP (continuous positive airway pressure), BiPAP (bilevel positive airway pressure) of een ander overdrukapparaat

23. Gebruik van experimentele geneesmiddelen of apparaten binnen 1 maand vóór de screening (anders dan acute vasodilatatie-tests met iNO)

24. Elke onderliggende medische of psychiatrische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon tot een ongeschikte kandidaat maakt voor het onderzoek

25. Elke proefpersoon die ingeschreven is geweest voor eerdere klinische onderzoeken waarbij NO voor inhalatie gepulseerd werd toegediend. ;Exclusiecriteria Deel 2 (open-labelperiode):

1. Proefpersoon is begonnen aan behandeling met riociguat

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-09-2017
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	iNOpulse
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	iNOmax
Generieke naam:	Stikstofmonoxide voor inhalatie (iNO) / iNOpulse
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2017
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	EUCTR2015-005223-90-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02725372
CCMO	NL56626.029.16