

Multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van etripamil-neusspray voor het beëindigen van spontane episodes van paroxismale supraventriculaire tachycardie. Het RAPID-onderzoek (NODE-301 deel 2)

Gepubliceerd: 07-10-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De primaire doelstelling van het RAPID-onderzoek is vaststellen of etripamil-neusspray (NS) bij toediening door patiënten zelf beter werkt dan een placebo voor het beëindigen van episodes van PSVT in een thuisomgeving. De secundaire doelstelling van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52096

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAPID - NODE-301

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

hartritmestoornis, Paroxysmale supraventriculaire tachycardie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Milestone Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Industry: Milestone Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: neusspray, paroxysmale supraventriculaire tachycardie, zelftoediening

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is gedefinieerd als de tijd tot geadjudiceerde beëindiging van een positief geadjudiceerde PSVT-episode en conversie naar SR gedurende ten minste 30 seconden binnen 30 minuten na het begin van de toediening van het onderzoeksmiddel.

Secundaire uitkomstmaten

Aanvullende werkzaamheidseindpunten omvatten:

- Tijd tot conversie op momenten voorafgaand aan en na 30 minuten;
- Tijd tot conversie bij patiënten met de mogelijkheid van herhaalde toediening;
- Het percentage patiënten dat aanvullende medische interventie op de afdeling spoedeisende hulp vereist voor het beëindigen van een PSVT-episode;
- Verlichting van specifieke symptomen (d.w.z. hartkloppingen, snelle hartslag, pijn op de borst, angst, kortademigheid, duizeligheid en flauwvallen) die mogelijk verband houden met een PSVT-episode;
- TSQM-score;
- De herhaling van de belangrijkste werkzaamheidseindpunten in verschillende

beoogde subgroepen (bijv. co-medicatie).

Tijdens de etripamil-testdoseringsperiode worden vitale waarden, SBD, DBD, HF-metingen, aritmie, geleidingsstoornissen op de ECG's en klinische AE's geregistreerd. Deze gegevens worden gerapporteerd in de algehele veiligheidspopulatie.

Tijdens de behandelingsperioden worden veiligheidsvariabelen geregistreerd, zoals beschreven in sectie 6.5 en 6.7 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Etripamil, een calciumantagonist van het L-type en een kortwerkende verapamil-analoog, wordt ontwikkeld door Milestone Pharmaceuticals Inc. (hierna Milestone) voor de behandeling van paroxysmale supraventriculaire tachycardie (PSVT), verwijzend naar zowel de aandoening als de bijbehorende tachyarritmie. Een relatief veel voorkomende aandoening, PSVT, wordt gekenmerkt door episodes van tachyarritmie, meestal met een hartslag (HR) van meer dan 100 slagen per minuut en een QRS-duur van <120 msec. Etripamil is gericht op de 2 meest voorkomende subtypen van PSVT, atrioventriculaire (AV) nodale reentrante tachycardie (AVNRT) en AV reentrante tachycardie (AVRT), samen goed voor ongeveer 90% van PSVT-gevallen. In beide omstandigheden kan een farmaceutisch middel dat in staat is de AV-geleidingstijd tijdelijk te verlengen, resulteren in aritmie-beëindiging en herstel van het normale sinusritme (SR). Historisch gezien is intraveneuze (IV) verapamil gebruikt als een effectief middel voor de behandeling van acute episodes van PSVT. Het is echter de afgelopen jaren vervangen door IV-adenosine, dat even effectief is bij het beëindigen van acute episodes van PSVT. Adenosine heeft het voordeel dat het een zeer korte halfwaardetijd heeft, omdat het snel wordt gemetaboliseerd gedurende de tijd die nodig is om een episode van PSVT te beëindigen. De korte halfwaardetijd van adenosine maakt het echter niet effectief wanneer het wordt toegediend via andere toedieningsmethoden dan IV. Aangezien beide medicijnen IV-toegang vereisen, zijn ze niet geschikt voor zelftoediening van de patiënt in een poliklinische setting.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het RAPID-onderzoek is vaststellen of etripamil-neusspray (NS) bij toediening door patiënten zelf beter werkt dan een placebo voor het beëindigen van episodes van PSVT in een thuisomgeving.

De secundaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid van etripamil bij toediening door patiënten zelf zonder medisch toezicht.

De verkennende doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Het evalueren van de veiligheid en de hemodynamische en cardiale geleidingseffecten van een testdosis etripamil-NS;
- Het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van etripamil-NS bij verschillende beoogde subgroepen (bijv. co-medicatie);
- Het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van een behandelingsregime met etripamil-neusspray waarbij een herhalingsdosis etripamil is toegestaan voor het beëindigen van episodes van PSVT in een thuisomgeving.

Onderzoeksopzet

NODE-301 is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van etripamil-NS bij toediening door patiënten zelf tijdens een PSVT-episode in een thuisomgeving. Elke episode wordt gedocumenteerd door een ambulant CMS dat door de patiënt of de zorgverlener op de borst wordt geplaatst wanneer de symptomen beginnen en dat ten minste 5 uur continu ECG registreert. Elk CMS heeft een uniek nummer.

Het onderzoek bestaat uit 2 delen: deel 1 en deel 2.

- Deel 1 beschrijft het verloop van NODE-301 tot de datum van de adjudicatie van de 150e positief geadjudiceerde PSVT-episode (15 januari 2020).
- Deel 2 beschrijft het verloop van NODE-301 na de voltooiing van deel 1.

NODE-301 - Deel 1

Deel 1 is uitgevoerd onder protocolversie 1 t/m 5 en is voltooid. Deel 1 heeft dezelfde algemene onderzoeksopzet als deel 2 van het onderzoek; het belangrijkste verschil is dat deel 2 een mogelijkheid voor herhaalde toediening tijdens de gerandomiseerde behandelingsfasebehandelingsperiode en tijdens een toegevoegde open-label behandelingsfasebehandelingsperiode bevat (de testdosisprocedures in deel 2 zijn gewijzigd voor het beoordelen van een herhalingsdosis etripamil-NS 70 mg).

NODE-301 - Deel 2 (het RAPID-onderzoek)

RAPID (NODE-301 deel 2) omvat:

- Patiënten Nieuwe patiënten die zijn ingesloten na de implementatie van protocolversie 6.0 (en latere versies)
- Patiënten die zijn ingesloten vóór de implementatie van protocolversie 6.0 en die het dubbelblinde onderzoeksmiddel niet hebben ontvangen of die het onderzoek niet hebben beëindigd voorafgaand aan de adjudicatie van de 150e positief geadjudiceerde PSVT-episode; en in deel 1.
- Patiënten die in het onderzoek zijn ingesloten na de voltooiing van deel 1.

het RAPID-onderzoek wordt het behandel-effect van etripamil beoordeeld (een doseringsschema van een enkelvoudige dosis of een tweede dosis als symptomen na 10 minuten aanhouden) bij een patiëntenpopulatie met een waargenomen PSVT-episode in een thuisomgeving, gemeten door tijd tot conversie naar sinus ritme voor tenminste 30 seconden.

Insluiting in RAPID blijft doorgaan tot de adjudicatie van de 180e positief geadjudiceerde PSVT-episode bij patiënten in deel 2 die tijdens de gerandomiseerde behandelingsperiode die nodig is voor de centrale analyse van het onderzoek met dubbelblind onderzoeksmiddel worden behandeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voorafgaand aan randomisatie in het RAPID-onderzoek ontvangen alle patiënten een testdosis van een etripamil-neusspraydoseringsregime (een eerste dosis etripamil-NS 70 mg gevolgd door een tweede dosis etripamil-NS 70 mg minimaal 10 minuten en maximaal 15 minuten na de eerste dosis) voor het evalueren van de verdraagbaarheid en het trainen van patiënten in de onderzoeksprocedures. Eerste PSVT episode tijdens de studie: Het zelf toedienen van het onderzoeksmiddel tijdens een PSVT-episode verloopt als volgt: een initiële dosis etripamil-NS 70 mg (of placebo) gevolgd door een tweede dosis 10 minuten later als de symptomen van PSVT aanhouden. Tweede PSVT episode tijdens de studie: Het zelf toedienen van het onderzoeksmiddel tijdens een PSVT-episode verloopt als volgt: een initiële dosis etripamil-NS 70 mg gevolgd door een tweede dosis 10 minuten later als de symptomen van PSVT aanhouden

Inschatting van belasting en risico

de belasting en risico van deelname aan het onderzoek bestaan voornamelijk uit extra tijdsbesteding in vergelijking met standaardbehandeling (naar de onderzoekslocatie gaan en enquêtes invullen) en bijwerkingen.

mogelijke bijwerkingen van etripamil NS:

- Neusverstopping (verstopte neus)
- Neusongemak
- Ogen die water geven
- Rhinorroe (loopneus)
- Keelpijn
- Hoesten
- Niezen
- Bloeden uit de neus
- Verlaging van de hartslag en / of een daling van de bloeddruk (hypotensie), met symptomen zoals duizeligheid en flauwvallen. In ernstige gevallen kan een lage bloeddruk levensbedreigend zijn.
- Een aandoening die hartblok wordt genoemd, waarbij een natuurlijk voorkomend elektrisch signaal dat de hartslag regelt, gedeeltelijk of volledig wordt geblokkeerd om de hartkamers te bereiken (de 2

grote kamers in het hart die bloed verzamelen en distribueren van het hart naar de rest van het lichaam) . In ernstige gevallen kan een hartblok levensbedreigend zijn. Patiënten hebben het voordeel van de mogelijkheid om het onderzoeksgeneesmiddel zelf toe te dienen om een PSVT-episode te stoppen en niet direct naar een ziekenhuis te hoeven wanneer zij een PSVT episode krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Milestone Pharmaceuticals

Dr. Frederik-Philips Boulevard Suite 420 1111
Montreal, Quebec CA H4M 2X6
CA

Wetenschappelijk

Milestone Pharmaceuticals

Dr. Frederik-Philips Boulevard Suite 420 1111
Montreal, Quebec CA H4M 2X6
CA

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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 18 jaar en ouder;
2. Elektrografisch gedocumenteerde voorgeschiedenis van PSVT (bijv. elektrocardiogram [ECG] verkregen tijdens een PSVT-episode, Holter-bewaking, loop recorder, enz.). Als de patiënt eerder een ablatie voor PSVT heeft ondergaan, moet de patiënt beschikken over gedocumenteerd ECG-bewijs van PSVT na de ablatie;
3. Voorgeschiedenis van aanhoudende episodes van PSVT (d.w.z. gewoonlijk ongeveer 20 minuten of langer);
4. Vrouwen die zwanger kunnen worden en seksueel actief zijn met een mannelijke partner die niet chirurgisch steriel is (d.w.z. vasectomie), moeten ermee instemmen een zeer effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken vanaf het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming tot 30 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij de screening en bij de eindcontrole, een negatieve urinezwangerschapstest bij de gerandomiseerde testdosis en moeten een zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken tussen de bezoeken in.

De volgende categorieën definiëren vrouwen die NIET beschouwd worden als vrouwen die in staat zijn kinderen te krijgen:

- Premenopauzale vrouwen met 1 van de volgende:
 - a. Gedocumenteerde hysterectomie;
 - b. Gedocumenteerde bilaterale salpingectomie of tubaligatie; of
 - c. Gedocumenteerde bilaterale ovariëctomie; of
 - Postmenopauzale vrouwen, gedefinieerd als geen menstruatie gehad gedurende ten minste 12 maanden zonder alternatieve medische oorzaak;
5. Mannelijke patiënten, behalve patiënten die chirurgisch steriel zijn, moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende 3 dagen na elke toediening van het onderzoeksmiddel; en
 6. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Systolische bloeddruk (SBP) <90 mmHg na 5 minuten rust in zittende positie bij het screeningsbezoek of vóór de testdosis. Bij patiënten die worden behandeld met een chronisch profylactisch geneesmiddel voor PSVT (bijv. bètablokkers, verapamil en diltiazem), mag het geneesmiddel gedurende ten minste het equivalent van 5 halfwaardetijden worden gestaakt, mogen patiënten eenmaal opnieuw worden gescreend, en mag het chronisch gebruik van het geneesmiddel na de randomisatie niet worden hervat.

2. Voorgeschiedenis van ernstige symptomen van hypotensie, met name syncope, tijdens episodes van PSVT;
3. Voorgeschiedenis van atriale aritmie zonder betrokkenheid van de atrioventriculaire knoop (AV-knoop) als onderdeel van het tachycardiecircuit (bijv. atriumfibrilleren, atriumflutter, intra-atriale tachycardie);
4. Voorgeschiedenis van allergische reactie op verapamil;
5. Huidige therapie met digoxine of een antiaritmicum van klasse I of III, behalve als er het equivalent van minimaal 5 halfwaardetijden voorafgaand aan het testdosISRANDOMISATIEBEZOEK wordt gestopt met het gebruik van deze geneesmiddelen;
6. Huidige langdurige therapie met orale amiodaron, of gebruik van orale amiodaron binnen 30 dagen voorafgaand aan het testdosISRANDOMISATIEBEZOEK;
7. Bewijs van ventriculaire pre-excitatie (bijv. deltagolven, kort PR-interval < 100 ms, syndroom van Wolff-Parkinson-White) op het ECG dat wordt uitgevoerd tijdens het keuringsbezoek of voorafgaand aan de testdosISTOEDIENING;
8. Bewijs van een tweede- of derdegraads AV-blok op het ECG dat wordt uitgevoerd tijdens het keuringsbezoek of voorafgaand aan de testdosISTOEDIENING;
9. Voorgeschiedenis of tekenen van ernstige ventriculaire aritmie (bijv. torsades de pointes, ventrikelfibrilleren of ventriculaire tachycardie);
10. Huidige congestief hartfalen, door de New York Heart Association gedefinieerd als klasse II t/m IV;
11. Voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom of beroerte binnen 6 maanden na de keuring;
12. Bewijs van leverfunctiestoornis, gedefinieerd als alanine-aminotransferase of aspartaataminotransferase > 3 x bovengrens van normaal (ULN) of totale bilirubine > 2 x ULN tijdens het keuringsbezoek, tenzij deze te wijten is aan het syndroom van Gilbert;
13. Aanwijzingen voor eindstadium nierziekte zoals bepaald door een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid beoordeeld bij het screeningsbezoek van <15mL/min/1,73m² of waarvoor hemodialyse is vereist;
 - a. < 60 mL/min/1,73 m² voor patiënten < 60 jaar;
 - b. < 40 mL/min/1,73 m² voor patiënten ≥ 60 en < 70 jaar;
 - c. < 35 mL/min/1,73 m² voor patiënten ≥ 70 jaar;
14. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;
15. Bewijs of voorgeschiedenis van een significante lichamelijke of psychiatrische aandoening, waaronder drugsmisbruik, die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van patiënten in gevaar kan brengen of hun deelname aan het onderzoek kan beïnvloeden. Bovendien kan de onderzoeker een patiënt uitsluiten als de onderzoeker, om welke reden dan ook, van mening is dat de patiënt geen goede kandidaat voor het onderzoek is of niet in staat zal zijn de onderzoeksprocedures te volgen;
16. Deelname aan een onderzoek naar een onderzoeksmiddel of -hulpmiddel of gebruik van een onderzoeksmiddel of -hulpmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan het keuringsbezoek; of
17. Eerder ingesloten in een klinisch onderzoek naar etripamil en onderzoeksmiddel ontvangen tijdens een waargenomen PSVT-episode.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-04-2021
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Etripamil neusspray
Generieke naam:	Etripamil neusspray

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2018-000308-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03464019
CCMO	NL75081.100.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	14-12-2022
Datum resultaten gemeld:	16-11-2023
Totaal aantal deelnemers:	21

Datum eerste publicatie onderzoek

06-09-2023