

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase-3-onderzoek naar flecaïnideacetaat-inhalatieoplossing voor cardioversie van recent begonnen, symptomatische atriale fibrillatie naar sinusritme

Gepubliceerd: 05-10-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Vergelijken van de werkzaamheid en veiligheid van flecaïnide-acetaat-inhalatie-oplossing met placebo voor de conversie van atriumfibrilleren (AF) naar sinusritme (SR) bij patiënten met recent ontstane, symptomatische nieuw gediagnosticeerde of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54054

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESTORE-1

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

recent ontstane, symptomatische nieuw gediagnosticeerde of paroxysmale / Atriale fibrillatieAF

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: InCarda Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atriale fibrillatie, Fase 3, FlecIH-103

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot conversie van AF converteert naar SR $\leq$ 90 minuten na aanvang van de dosering:

- De tijd vanaf het begin van de dosering van het onderzoeksgeneesmiddel tot het begin van de eerste SR-gebeurtenis met een duur van ≥ 1 minuut, zoals beoordeeld door een geblindeerde CEC.
- Geëvalueerd met een gestratificeerde log-rank-statistiek voor het genereren van p-waarden met een 2-zijdig significantieniveau van 5% (primaire analyse) en het Cox-model voor proportionele risico's voor de berekening van een geschat risicoratio en een betrouwbaarheidsinterval van 95%. Bij beide berekeningen wordt rekening gehouden met alle criteria voor randomisatiestratificatie.
- Patiënten bij wie AF aan het einde van de observatieperiode niet is omgezet in SR, worden gecensureerd op het tijdstip van 90 minuten. Patiënten die interventie met standaardzorg nodig hebben voor de behandeling van AF voorafgaand aan het tijdstip van 90 minuten, zullen worden gecensureerd op het moment van de interventie.
- De Kaplan-Meier overlevingsschatting van tijd tot conversie van AF naar SR

binnen 90 minuten wordt gepresenteerd.

- Een beschrijvende analyse van de mediane tijd tot conversie van AF naar SR zal worden berekend voor de subgroep van patiënten die FlecIH-103 krijgen en van wie AF is omgezet in SR.

Secundaire uitkomstmaten

- Aanwezigheid van AF-gerelateerde symptomen op het tijdstip van 90 minuten
- Aanvullende AF-gerelateerde interventies vereist voorafgaand aan ontslag
- Tijd tot ontslag in aanmerking komende status
- Niet-vrijwillige ziekenhuisopnames voorafgaand aan ontslag

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Boezemfibrilleren (AF) is de meest voorkomende hartritmestoornis in de klinische praktijk, met een geschatte wereldwijde prevalentie van 33,5 miljoen. Geschat wordt dat ongeveer 2,3 miljoen volwassenen in de Verenigde Staten (VS) AF hebben, en dit aantal zal naar verwachting toenemen tot 5,6 miljoen in het jaar 2050. Zodra een persoon de leeftijd van 40 jaar bereikt, is het levenslange risico op AF 1 op 4. Bij patiënten met AF dragen systemische trombo-embolische voorvallen, hemodynamische instabiliteit, vraaggeïnduceerde ischemie en ventriculaire aritmieën bij aan een significante toename van de morbiditeit, sterfelijkheid, en frequente ziekenhuisopnames.

De behandeling van AF hangt af van het type AF, maar de algemene doelstellingen zijn het bieden van symptoomverlichting, frequentiecontrole (gericht op het verlagen van de ventriculaire frequentie) en/of ritmecontrole (gericht op het herstellen van sinusritme (SR)), antitrombotische therapie (gericht op het verminderen van de ventriculaire frequentie). risico op trombo-embolische gebeurtenissen en behandeling van de comorbiditeiten.

Het doel van geïnhaleerde flecaïnide (bij patiënten die geen contra-indicaties hebben voor IV of orale flecaïnide) is het herstel van SR bij symptomatische patiënten met recent ontstane nieuw gediagnosticeerde of recidiverende paroxysmale AF (van <48 uur duur) op een manier die veilig is, snel (in

minuten) en handig. Deze kenmerken zijn ideaal om tegemoet te komen aan de on vervulde medische behoefte aan een acute behandeling voor AF om SR snel te herstellen en AF-gerelateerde symptomen te verlichten, waardoor de tijd die op de SEH wordt doorgebracht en de kans op ziekenhuisopname voor AF wordt verminderd.

Doel van het onderzoek

Vergelijken van de werkzaamheid en veiligheid van flecaïnide-acetaat-inhalatie-oplossing met placebo voor de conversie van atriumfibrilleren (AF) naar sinusritme (SR) bij patiënten met recent ontstane, symptomatische nieuw gediagnosticeerde of paroxysmale AF

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van FleclH-103 (flecaïnideacetaat-inhalatieoplossing) te evalueren in vergelijking met placebo bij patiënten met recent begonnen, symptomatische, nieuw gediagnosticeerde of paroxysmale AF.

Er wordt verwacht dat circa 400 patiënten aan dit onderzoek zullen deelnemen. Patiënten worden 3: 1 gerandomiseerd voor toediening van FleclH-103 in een totale dosis van maximaal 120 mg geschatte totale longdosis (eTLD) (n=300) of placebo-inhalatieoplossing (n=100). Randomisatie wordt gestratificeerd naar geografische regio (VS en buiten-VS) en duur van de symptomen van de huidige AF-episode (≥ 1 uur tot ≤ 24 uur en > 24 uur tot ≤ 48 uur). Het onderzoek is opgebouwd uit de volgende perioden: screening, observatie en follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tot 120 mg geschatte totale longdosis FleclH-103 (flecaïnide- acetaat-inhalatie-oplossing) of placebo-inhalatie-oplossing

Inschatting van belasting en risico

Voor volledige details zie het schedule of assessments in het protocol pagina 53-54

De deelname van patiënten aan dit onderzoek duurt ongeveer 5 dagen. Gedurende deze tijd zal de patiënt het ziekenhuis ongeveer 1 keer bezoeken en zal er een 24- en 96-uurs telefonisch follow-up contact zijn. Het bezoek duurt ongeveer 2.5 uur.

Tijdens het bezoek zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- er worden lichamelijke onderzoeken gedaan en er worden vragen gesteld over de medische voorgeschiedenis.

- ECG's worden gemaakt
- gewicht, lengte, bloeddruk, temperatuur, hartslag worden gemeten
- er wordt bloed afgenomen.
- De onderzoeksarts zal ook vruchtbare vrouwelijke deelnemers testen op zwangerschap.
- Patiënten zullen worden gevraagd naar hun AF-gerelateerde symptomen

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, staan beschreven in het IB en de patiënteninformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

InCarda Therapeutics, Inc.

Balentine Drive, Suite 185 39899
Newark CA 94560
US

Wetenschappelijk

InCarda Therapeutics, Inc.

Balentine Drive, Suite 185 39899
Newark CA 94560
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. ≥ 18 en ≤ 87 jaar oud
2. Aanhoudende gebeurtenis van nieuw gediagnosticeerde of paroxysmale AF
 - a. Nieuw gediagnosticeerde AF is AF die nog niet eerder is gediagnosticeerd.
 - b. Paroxysmaal AF wordt gedefinieerd als recidiverend AF bij een patiënt bij wie de vorige AF-episode(s) vanzelf stopte (dwz zonder behandeling) of eindigde met interventie ≤ 7 dagen na aanvang.
 - c. AF moet worden gecontroleerd op cardiale telemetrie/monitoring gedurende ≥ 45 minuten voorafgaand aan randomisatie (kan monitoringtijd voorafgaand aan geïnformeerde toestemming omvatten)
3. Aanwezigheid van AF-gerelateerde symptomen met een begintijd ≥ 1 en ≤ 48 uur (dwz recent ontstaan) op het moment van randomisatie. AF-gerelateerde symptomen worden gedefinieerd als een van de volgende:
 - a. pitaties (bonzen, racen of onregelmatige hartslag)
 - b. Pijn/druk op de borst
 - c. Duizeligheid/licht gevoel in het hoofd
 - d. Kortademigheid

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van boezemfibrilleren (AF)/atriumflutter (AFL).

1. Meest recente farmacologische cardioversie kon SR niet herstellen of ≥ 2 eerdere mislukte pogingen om SR te herstellen met farmacologische cardioversie
2. Heeft ≥ 4 elektrische cardioversieprocedures ≤ 1 jaar voorafgaand aan de screening ondergaan
3. Huidige diagnose of voorgeschiedenis van persistent AF
 - A. Aanhoudend AF gedefinieerd als AF dat continu langer dan 7 dagen aanhoudt, inclusief episodes die na > 7 dagen worden beëindigd door cardioversie (medicijnen of elektrische cardioversie).
 - B. Patiënten die een ablatieprocedure hebben ondergaan voor persisterend AF komen niet in aanmerking.
4. Cardiale ablatie ≤ 28 dagen voorafgaand aan de screening

Vitale functies

5. Hemodynamische of cardiale instabiliteit tijdens de screeningperiode, gedefinieerd als een van de volgende:
 - A. Systolische bloeddruk (SBP) < 100 of ≥ 160 mmHg
 - B. Diastolische bloeddruk (DBP) < 60 of ≥ 95 mmHg
 - C. Ventriculaire hartslag (HR) < 80 of > 160 bpmAls een van de bovenstaande criteria wordt waargenomen, moeten ze worden bevestigd door ≥ 3 opeenvolgende metingen (dwz ≥ 2 keer meer beoordeeld) gedurende ≥ 5 minuten om uitsluiting te zijn. Het niet uitvoeren van

bevestigende beoordelingen is ook uitsluiting.

6. Ongecontroleerde hyperventilatie (dwz onvermogen om een ademhalingsfrequentie van ≤ 22 ademhalingen per minuut te behouden voorafgaand aan randomisatie)

Relevante structurele hartziekte

7. Bewijs van significante HF gedefinieerd als een van de volgende:

a. Ziekenhuisopname in de laatste 12 maanden voor HF of vermoedelijke

HF-gebeurtenis (bijv. acuut gedecompenseerd HF)

b. Meest recente beoordeling van linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) $< 45\%$, indien beschikbaar

i. Voor patiënten in de Verenigde Staten is een standaard diagnostisch echocardiogram, beoordeeld ≤ 180 dagen voorafgaand aan de screening, vereist om vast te stellen of ze in aanmerking komen. Als er geen beschikbaar is, moet de patiënt tijdens de screening een standaard diagnostisch echocardiogram of een diagnostisch echocardiogram ondergaan met behulp van een draagbaar ultrasoon apparaat (handheld echocardiogram [HHE]) om te bevestigen of hij in aanmerking komt.

C. New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV symptomen

D. Eerder of actueel bewijs van significante linkerventrikelhypertrofie (LV) naar de mening van de onderzoeker

e. Medicatiegeschiedenis die wijst op HF naar goeddunken van de onderzoeker

8. Tekenen of symptomen van aanhoudende myocardiemie, waaronder een van de volgende waargenomen tijdens de screening:

A. Aanzienlijke verhoging of verlaging van het ST-segment (dwz ≥ 2 mm) op een standaard 12-leads ECG

B. Echocardiogrambevindingen (bijv. Wandbewegingsafwijkingen) die wijzen op een acuut myocardinfarct (MI), als een echocardiogram wordt verkregen

C. Angina pectoris, atypische angina pectoris of anti-angineuze medicatie krijgen voor ischemie

9. Geschiedenis van MI ≤ 3 maanden screening

10. Huidige of eerdere geschiedenis van niet-gecorrigeerde matige of ernstige aorta- of mitralisklepstenose, naar de mening van de onderzoeker

Overige CV eisen

11. Beroerte (inclusief voorbijgaande ischemische aanval) ≤ 3 maanden voorafgaand aan randomisatie

12. Bekende geschiedenis van een van de volgende hartafwijkingen:

a. Lang QT-syndroom

b. Aandoening van het geleidingssysteem (bijv. PR-interval > 200 ms, tweede- of derdegraads hartblok, bundeltakblok)

c. Brugada-syndroom

D. Torsades de pointes

e. Gediagnosticeerd met disfunctie van de sinusknoop (bijv. Sick sinus-syndroom) of een van de volgende:

i. Geschiedenis van onverklaarde of cardiovasculaire syncope

ii. Bradycardie die wijst op disfunctie van de sinusknoop

iii. Eerdere elektrische of farmacologische cardioversie geassocieerd met

sinus- of ventriculaire pauze >3 seconden of ventriculaire HR <45 slagen per minuut op het moment van conversie

13. Een van de volgende ECG-gerelateerde kenmerken bij screening:

A. QT-interval gecorrigeerd voor HR met behulp van de Fridericia-formule (QTcF) >480 msec

B. Breed QRS-complex (d.w.z. duur ≥ 110 msec) waargenomen tijdens screening of gedocumenteerde voorgeschiedenis van ventriculaire tachycardie (d.w.z. ventriculaire frequentie >100 spm) met breed QRS-complex

C. VT ≥ 4 slagen waargenomen tijdens de screeningperiode

14. Aanwezigheid van een pacemaker

15. Hartchirurgie voor een van de uitsluitingsaandoeningen (bijv. klepaandoening, hypertrofie, coronaire hartziekte) ≤ 6 maanden voorafgaand aan randomisatie

Zie Protocol voor:

- Voorafgaande en bijkomende niet-CV aandoeningen

- Voorafgaande en gelijktijdige medicatie en procedures

- Anders

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-09-2022
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	flecainide acetate
Generieke naam:	flecainide acetate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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	EUCTR2021-001627-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05039359

Register

CCMO

ID

NL77621.099.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-05-2023

Datum resultaten gemeld: 12-06-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

11-06-2024