

Een fase 2, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, dosisbepalingsonderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van injecties met botulinetoxine type A (AGN-151607) in de epicardiale vetkussens ter preventie van postoperatief atriumfibrilleren bij patiënten die openhartchirurgie ondergaan

Gepubliceerd: 22-01-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primair:- Het vergelijken van de werkzaamheid van AGN-151607 met placebo ter preventie van postoperatief atriumfibrilleren (POAF) bij deelnemers die openhartchirurgie ondergaan
Secundaire:- Het vergelijken van de werkzaamheid van AGN-151607 met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55701

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Allergan 1925-201-008

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

postoperatieve boezemfibrilleren; hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Allergan Ltd.

Overige ondersteuning: Allergan

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AGN-151607, Botulinum toxin type A, open-hart chirurgie, postoperatief boezemfibrilleren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage deelnemers met ten minste 1 episode van continu atriumfibrilleren

(AF) van ≥ 30 seconden tijdens de eerste 30 dagen na de operatie

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage tijd doorgebracht in AF-toestand (AF-last) tijdens de eerste 30

dagen na de operatie

- Percentage deelnemers met ten minste 1 voorval van symptomatisch AF tijdens

de eerste 30 dagen na de operatie

- Tijd tot eerste optreden van AF tijdens de eerste 30 dagen na de operatie

- Percentage deelnemers met ten minste 1 episode van continu AF van ≥ 2 minuten

tijdens de eerste 30 dagen na de operatie

- Percentage deelnemers met ten minste 1 episode van continu AF van ≥ 5 minuten

tijdens de eerste 30 dagen na de operatie

- Percentage deelnemers met ten minste 1 episode van continu AF van ≥ 30 minuten tijdens de eerste 30 dagen na de operatie
- Percentage deelnemers met ten minste 1 episode van continu AF van ≥ 1 uur tijdens de eerste 30 dagen na de operatie
- Percentage deelnemers met ten minste 1 episode van continu AF van ≥ 4 uur tijdens de eerste 30 dagen na de operatie
- Percentage deelnemers met ten minste 1 episode van continu AF van ≥ 24 uur tijdens de eerste 30 dagen na de operatie

Veiligheid:

- Ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s), lichamelijk onderzoek, klinische laboratoriumtests, vitale functies, elektrocardiogram (ECG*s), longfunctie
- Potentiële immunogeniciteitsreactie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Post-operatieve boezemfibrilleren (POAF) is een ernstige aandoening dat geassocieerd is met recidief atrium boezemfibrilleren (AF), langer verblijf in een ziekenhuis (ook op intensive-care), hogere kosten voor gezondheidszorg (in het ziekenhuis en na ontslag), hoger risico op een beroerte, en verhoogde mortaliteit, die allemaal een weerspiegeling zijn van de toegenomen klinische belasting als gevolg van POAF, inclusief de noodzaak van medische / procedurele interventies.

De huidige standaardbehandelingen zijn niet in staat geweest om POAF bij hartchirurgische patiënten te voorkomen en de meeste conventionele behandelingen zijn alleen van toepassing nadat AF optreedt. Er is dus een

onvervulde behoefte bij deze patiëntenpopulatie om het optreden van POAF te voorkomen. Niet-klinische onderzoeken hebben aangetoond dat injecties van botulinumtoxine type A in afzonderlijke delen van het hart AF kunnen voorkomen en twee klinische onderzoeken hebben aangetoond dat botulinumtoxine type A-injecties POAF kunnen voorkomen zonder veiligheidsrisico's.

Dit fase 2, placebogecontroleerde onderzoek zal de werkzaamheid en veiligheid evalueren van eenmalige injecties van AGN 151607-125 U (25U per vetweefsel) en 250U (50U per vetweefsel) verdeeld over elk van de 5 belangrijkste epicardiale vetkussentjes voor de preventie van POAF bij deelnemers die een open-hart operatie ondergaan. Injecties zullen worden toegediend tijdens de open-hart operatie. Primaire en secundaire werkzaamheid worden 30 dagen na de operatie beoordeeld; deelnemers zullen worden gevolgd voor extra werkzaamheid en veiligheid gedurende 367 dagen na de operatie.

Het bijwerkingen profiel van AGN-151607 bij mensen is nog niet volledig gekarakteriseerd. Echter, uitgebreide veiligheidsgegevens zijn beschikbaar uit klinische onderzoeken en postmarketing ervaring met BOTOX. BOTOX-ervaring wordt relevant geacht voor het huidige programma aangezien het een vergelijkbare dosisbereik en andere gelijkenissen met AGN-151607 heeft zoals uiteengezet in de Investigators Brochure.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het vergelijken van de werkzaamheid van AGN-151607 met placebo ter preventie van postoperatief atriumfibrilleren (POAF) bij deelnemers die openhartchirurgie ondergaan

Secundaire:

- Het vergelijken van de werkzaamheid van AGN-151607 met placebo ter vermindering van AF-last bij deelnemers die openhartchirurgie ondergaan
- Het vergelijken van de werkzaamheid van AGN-151607 met placebo ter preventie van POAF in geval van andere definities voor AF bij deelnemers die openhartchirurgie ondergaan

Veiligheid:

- Het vergelijken van de veiligheid van AGN-151607 met placebo bij deelnemers die openhartchirurgie ondergaan

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd dosisbepalingsonderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van injecties met botulinetoxine type A (AGN-151607) in de epicardiale vetkussens, foci van ganglionische plexussen, ter preventie

van POAF bij patiënten die openhartchirurgie ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige injecties met AGN-151607 of Placebo tijdens geplande hartoperatie. Er zijn drie onderzoeksarmen: - 125 E (25 E per vetkussen) - 250 E (50 E per vetkussen) - Placebo

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen worden gevraagd om procedures te ondergaan zoals beschreven op pagina 10 - 12 van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, bloedafname, urinemonstering, vitale functies, meten van het gewicht en omtrek van de buik, ECG, longfunctietest, invullen van vragenlijsten, antwoorden op vragen van onderzoeker en onderzoeksteam en toediening van onderzoeksmedicatie (tijdens geplande hart operatie). Daarnaast wordt aan vruchtbare proefpersonen gevraagd voorbehoedsmiddelen te gebruiken, en vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, krijgen zwangerschapstests. Welke risico's er bij AGN-151607 horen, is niet goed bekend Wél bekend zijn de risico's van BOTOX (een andere botulinetoxine type A), die mogelijk ook gelden voor AGN-151607. Bijwerkingen en ongemak van een andere botulinetoxine type A (behandelingen vergelijkbaar met AGN-151607) als behandeling voor andere aandoeningen (dus niet bedoeld om postoperatief atriumfibrilleren te voorkomen) betreffen onder andere: kortademigheid, onderdrukking van de ademhaling en/of ademhalingsstilstand; voedsel, speeksel, vloeistoffen of braaksel inademen in de longen; onduidelijk of langzaam spreken, schorre stem; droge mond; droge ogen, wazig zien, stoornis in het gezichtsvermogen, loensen (scheelzien); buikpijn, diarree, misselijkheid, overgeven; koorts; verlies van eetlust; gedeeltelijk gehoorverlies; oorsuizen; het gevoel hebben dat u uw evenwicht kwijt bent; zwakte van de gezichtsspieren; het gezicht niet meer kunnen bewegen; slapende ledematen; zwakte, gevoelloosheid en pijn, meestal in de handen en voeten; geen beweging en geen gevoel in de arm en schouder; beknelde zenuw; flauwvallen

- minder goed kunnen voelen; algemeen gevoel van ongemak, ziekte of onbehaaglijkheid (malaise); algemene lichaamsszwakte of ongemak; zwakte in de skeletspieren, die u gebruikt om te ademen en lichaamsdelen te bewegen, waaronder de armen en benen; huiduitslag; huiduitslag in de vorm van rode vlekken die eruitzien als een schietschijf; jeuk; jeukende, rode, ontstoken huiduitslag; overmatig zweten; haarverlies (alopecia), inclusief in de wenkbrauwen en wimpers

Voor botulinetoxine type A, zoals BOTOX, zijn ernstige en/of directe intolerantie (overgevoelighedsreacties als anafylaxie en serumziekte) gemeld, alsook andere uitingen van intolerantie (overgevoeligheid), waaronder galbulten, zwelling van weke delen (oedeem) en kortademigheid. Mensen met bepaalde spierverzwakkende neurologische aandoeningen (zoals amyotrofe laterale sclerose (ALS), myasthenia gravis, syndroom van

Lambert-Eaton of motorische neuropathie) of niet-erkende neurologische aandoeningen (aandoeningen van de neuromusculaire overgang) kunnen extra gevoelig zijn voor de effecten van botulinetoxine en kunnen problemen krijgen zoals ernstige slik- of ademhalingsproblemen. In sommige gevallen kunnen deze problemen gedurende meerdere maanden aanhouden en kunnen voedingssondes nodig zijn.

Voor geneesmiddelen uit de botulinetoxinegroep, waaronder BOTOX, zijn uren tot weken na toediening bijwerkingen gemeld. Als gevolg van verspreiding van het onderzoeksgeneesmiddel vanaf de injectieplaats kunnen er effecten optreden in andere delen van het lichaam, zoals: spierzwakte, hangende oogleden, dubbelzien, wazig zien, zwakte in het gezicht, slikproblemen, spraakstoornissen, obstipatie (verstopping), longontsteking, moeite met ademen en langzaam, ondoeltreffend ademen (onderdrukking van de ademhaling) Slik- en ademhalingsproblemen kunnen levensbedreigend zijn en er zijn gevallen van overlijden gemeld. Het is niet bekend of botulinetoxine type A de feitelijke veroorzaker was van deze problemen.

Er is ook melding gemaakt van hartproblemen (waaronder abnormaal hartritme en hartaanval, in sommige gevallen leidend tot de dood) na injectie van botulinetoxine type A. Het is echter niet bekend of botulinetoxine type A de feitelijke veroorzaker was van deze problemen; sommige van deze mensen hadden al een verhoogd risico op een hartaandoening.

Er zijn nieuwe of terugkerende insulden gemeld, meestal bij mensen die hier vatbaar voor zijn. Het is niet bekend of botulinetoxine type A de feitelijke veroorzaker was van de insulden.

Risico's van de study procedures:

Injectie in epicardiale vetkussens: er bestaat een risico dat de injectie van het onderzoeksgeneesmiddel in het weefsel rondom het hart (de epicardiale vetkussens) resulteert in doorboring van het epicard of een bloeding. Dit kan leiden tot chirurgische complicaties.

Bloedafname: bloedafname kan leiden tot zich flauw voelen en/of kan zich een zwelling, pijn, roodheid, blauwe plekken of een bloeding voordoen op de plaats van afname, of een infectie (infectie komt zelden voor) op de plaats waar de naald wordt ingebracht.

Electrocardiogram (ECG of hartfilmpje): huidirritatie is zeldzaam, maar kan tijdens een ECG optreden door de gebruikte elektrodes of gel.

Risico van zelfklevende plakker: Proefpersonen kunnen een allergische reactie krijgen op het kleefmiddel dat op de plakker zit (het kleefmiddel op de plakker is hydrogel). Dit kan resulteren in plaatselijke irritatie en roodheid van de huid.

Risico's van longfunctietest: bij de test moet worden geademd en snel worden geademd, waardoor meteen na de tests tijdelijk kortademigheid en een licht gevoel in het hoofd kunnen ontstaan of pijn boven in de borst die van voorbijgaande aard is.

Uitwassingsrisico's: Als proefpersonen anti-aritmica gebruiken (medicatie voor bestaande afwijkingen in het hartritme, ook bekend als atriumfibrilleren), kunnen zij worden gevraagd om met al deze medicijnen of een deel ervan te

stoppen voordat de injectie met onderzoeksgeneesmiddel wordt gegeven. In deze periode kunnen de symptomen van eventueel bestaand atriumfibrilleren erger worden.

Dit fase 2, placebogecontroleerde onderzoek zal de werkzaamheid en veiligheid evalueren van eenmalige injecties van AGN 151607-125 U (25U per vetweefsel) en 250U (50U per vetweefsel) verdeeld over elk van de 5 belangrijkste epicardiale vetkussentjes voor de preventie van POAF bij deelnemers die een open-hart operatie ondergaan. Injecties zullen worden toegediend tijdens de open-hart operatie. Primaire en secundaire werkzaamheid worden 30 dagen na de operatie beoordeeld; deelnemers zullen worden gevolgd voor extra werkzaamheid en veiligheid gedurende 367 dagen na de operatie.

Het bijwerkingen profiel van AGN-151607 bij mensen is nog niet volledig gekarakteriseerd. Echter, uitgebreide veiligheidsgegevens zijn beschikbaar uit klinische onderzoeken en postmarketing ervaring met BOTOX. BOTOX-ervaring wordt relevant geacht voor het huidige programma aangezien het een vergelijkbare dosisbereik en andere gelijkenissen met AGN-151607 heeft.

Contactpersonen

Publiek

Allergan Ltd.

Marlow International, Parkway 1st floor
Marlow, Buckinghamshire SL7 1YL
GB

Wetenschappelijk

Allergan Ltd.

Marlow International, Parkway 1st floor
Marlow, Buckinghamshire SL7 1YL
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1.01 - Deelnemers moeten 55 tot 90 jaar oud zijn, inclusief, op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.

2.01- Deelnemers die gepland zijn om open hartchirurgie te ondergaan. Omvat: coronaire-bypass operatie (CABG) en/of klepreparatie/vervanging.

3.01- Mannelijk of vrouwelijk

4.01- Mannelijke deelnemers bereid om het risico van zwangerschap tot Dag 60 te minimaliseren.

Een mannelijke deelnemer moet akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie zoals beschreven in bijlage 7, sectie 10.7 van het protocol tot Dag 60 en zich onthouden van het doneren van sperma gedurende deze periode.

4.02 - Vrouwelijke deelnemers bereid om het risico van zwangerschap tot Dag 60 te minimaliseren.

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als zij niet zwanger is (heeft een negatieve uitslag voor urinezwangerschapstest voorafgaand aan de randomisatie) en geen borstvoeding geeft, en ten minste een van de volgende voorwaarden is van toepassing:

a. Geen vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) zoals gedefinieerd in bijlage 7, paragraaf 10.7

• OF

b. Een WOCBP die akkoord gaat met het volgen van de anticonceptie instructies in bijlage 7, paragraaf 10.7 van dit protocol tot na Dag 60.

5.01 - In staat om schriftelijke toestemming te geven zoals beschreven in Bijlage 1, Paragraaf 10.1 dat de naleving van de vereisten en beperkingen omvat, die zijn opgesomd in de patienten informatiebrief en in het protocol.

5.02 - Een schriftelijke toestemming van de deelnemer is verkregen voorafgaand aan de onderzoekgerelateerde procedures.

5.03- Schriftelijke documentatie is verkregen in overeenstemming met het betreffende land en lokale privacyvereisten, indien van toepassing (bijvoorbeeld schriftelijke toestemming voor gebruik en vrijgave van informatie over gezondheid en onderzoeksstudie [onderzoekslocaties in de VS] en schriftelijke toestemming voor gegevensbescherming (Europese Unie [EU] onderzoekslocaties).

- 6.01- In het sinusritme tijdens de laatste 48 uur voorafgaand aan de operatie (voorgeschiedenis van paroxysmale boezemfibrilleren (AF) is aanvaardbaar).
- 6.02- Bereid om een elektrocardiogram (ECG) pleister te dragen gedurende 30 dagen na de operatie en gedurende 7 dagen na ieder onderzoeksbezoek
- 6.03- In staat, zoals beoordeeld door de onderzoeker, en bereid om onderzoeksinstructies te volgen en in staat om verplichte onderzoeksbezoek af te leggen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1.01- Elke ongecontroleerde, klinisch significante medische aandoening anders dan de onderzochte aandoening, die naar mening van de onderzoeker de deelnemer een onaanvaardbaar risico zou opleveren bij blootstelling aan botulinumtoxine type A.
- 1.02 - Elke medische aandoening die de deelnemer een verhoogd risico kan geven bij blootstelling aan botulinumtoxine type A, waaronder gediagnosticeerde spierdystrofie (bijv. Duchenne's spierdystrofie), myasthenia gravis, Eaton-Lambert-syndroom, amyotrofische laterale sclerose, mitochondriale ziekte of enige andere aandoening die de neuromusculaire functie zou kunnen verstoren.
- 1.03 - Deelnemers met aanwezigheid of een voorgeschiedenis van een van de volgende aandoeningen binnen 3 maanden voorafgaand aan het bezoek op dag 1, wat kan duiden op een kwetsbare ademhalingsstatus volgens het klinische oordeel van de onderzoeker: aspiratiepneumonie, lagere luchtweginfecties, ongecontroleerd astma, ernstige chronische obstructieve longziekte of anderszins aangetaste ademhalingsfunctie.
- 1.04- Permanente / persistente atriale fibrillatie (AF)
- 1.05- Heeft een bekende allergie of gevoeligheid voor een botulinumtoxine type A-preparaat.
- 1.06- Heeft een bekende allergie of gevoeligheid voor medische lijm (bijv. ECG-pleister, op hydrogel gebaseerde kleefstof).
- 1.07- Ernstige (> 55 mm) atriale vergroting
- 1.08 - Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) <25%
- 1.09 - Aanwezigheid of voorgeschiedenis van symptomatisch atrioventriculair blok > 1e graad binnen de laatste 30 dagen
- 2.01- Klasse I of III anti-aritmica tenzij de juiste wash-out gedocumenteerd is (Sectie 6.5.1)
- 2.02 - Botulinumtoxine type A (van elk serotype) gebruik binnen 6 maanden voor randomisatie
- 2.03- Immuun voor elk botulinum toxine type A-serotype zoals bepaald door de medische voorgeschiedenis van de deelnemer
- 2.04- Preoperatieve behoefte aan inotropen / vasopressoren of intra-aortische ballonpomp
- 2.05- Geschiedenis van hartoperatie
- 2.06 - Geschiedenis van ablatie voor AF

2.07 - Geplande ablatieprocedure voor AF op het moment van de operatie
2.08- Noodoperatie
3.01- Deelname aan een onderzoek met geneesmiddelen of hulpmiddelen op dit moment of deelname aan een dergelijk onderzoek binnen 30 dagen voor de aanvang van dit onderzoek
4.01 - Deelnemers hebben diagnostische beoordelingen die naar de mening van de onderzoeker deelname aan het onderzoek verhinderen.
4.02 - Verstoorte prognose gedefinieerd als EuroSCORE II met meer dan 7% peri-operatieve mortaliteit
5.01- Vrouwtjes die zwanger zijn, borstvoeding geven of een zwangerschap plannen tijdens het onderzoek
5.02- De deelnemer heeft een aandoening of bevindt zich in een situatie die, naar de mening van de onderzoeker, de deelnemer een aanzienlijk risico kan opleveren, de studieresultaten kan verstoren of de deelname van de deelnemer aan het onderzoek aanzienlijk kan verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AGN-151607

Generieke naam: Clostridium botulinum neurotoxin type A (BoNT/A) complex

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2022
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
Ander register	135000
EudraCT	EUCTR2017-004399-68-NL
CCMO	NL67919.018.19

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 05-03-2024

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

04-03-2024