

Een multicentrum, dubbel geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, parallel-groep, fase 3 studie om de effecten van macitentan te evalueren met betrekking tot inspanningscapaciteit in proefpersonen met het Eisenmenger syndroom.

Gepubliceerd: 07-02-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Om aan te tonen dat macitentan de inspanningscapaciteit verbetert in vergelijking met placebo in patiënten met het eisenmenger syndroom.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41378

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAESTRO:

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Eisenmenger syndroom, hoge bloeddruk in de longen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Registration Ltd.

Overige ondersteuning: Actelion pharmaceuticals Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eisenmenger syndroom, Inspanningscapaciteit, macitentan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om aan te tonen dat macitentan de inspanningscapaciteit verbetert in vergelijking met de placebo in proefpersonen met ES.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelen zijn het evalueren van de effecten van macitentan in vergelijking met de placebo betreffende:

- * WHO functionele klasse
- * Kortademigheid (getoetst door middel van de Borg dyspnea index)
- * Kwaliteit van leven (QoL: getoetst door de Short-Form 36 [SF-36] vragenlijst)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eisenmenger syndroom behoort tot groep 1.4.4 van de Dana punt klinische classificatie van pulmonale hypertensie (PH) [Simonneau 2009] [see Appendix 5.2]. ES representeert de meest vergevorderde vorm van congenitale hartafwijking geïnduceerde pulmonale arteriële hypertensie (PAH) [Beghetti 2009]. Het wordt gekarakteriseerd door een verhoogde pulmonale vaatweerstand (PVR) en een rechts-naar-links shunting door een systemische-naar-pulmonale circulatie verbinding. De ziekte is een progressieve multi-orgaan ziekte. De symptomen en complicaties zijn onder andere kortademigheid, cyanose,

flauwvallen, vermoeidheid, bloedspuwingen, erythrocytose, cerebrovasculaire accidenten, hersenenabcessen, aritmieën en uiteindelijk rechter hartfalen[Baumgartner 2010, Diller 2007]. Door vooruitgang in chirurgie en pediatrische cardiologie is de prevalentie van ES in de westerse wereld gereduceerd met 50% in de afgelopen 50 jaren. Het wordt nu geschat dat meer dan 50% van de patiënten met ES hun 5de decennium haalt. [Moons 2009]. Desalniettemin blijft het een verwoestende aandoening met hoge mortaliteit en aanzienlijke impact op het leven van de patiënt [Baumgartner 2010, Diller 2007]. Beschikbare behandelopties voor patiënten met ES waren beperkt tot empirische palliatatieve maatregelen zoals zuurstof, warfarine, diuretica, hoge dosering calciumkanaal blokkers, en een lange termijn continue behandeling met intraveneus epoprostenol [Galie 2008a], totdat de BREATHE-5 placebogecontroleerde trial en de daarop volgende open-label (OL) studie de voordelige effecten van bosentan gemedieerde duale endotheline receptor blokkade in deze patiëntenpopulatie aantoonde. [Galie 2006, Gatzoulis 2008]. Heden ten dage, worden patiënten met ES normaalgesproken behandeld met de endotheline receptor antagonist (ERA) bosentan of andere PAH-specifieke therapieën (bijv. phosphodiesterase-5 [PDE-5] remmers, prostanoiden) maar alleen bosentan heeft efficiency aangetoond in een gecontroleerde multi-center trial. Longtransplantatie met reparatie van het hartdefect of hart-long transplantatie is de laatst behandeloptie voor patiënten met aanwijzingen voor een slechte prognose, maar leidt tot een beperkte stijging van de levensverwachting.. Baumgartner 2010, Moons 2009, Trulock 2001]. Macitentan / ACT 064992 is een oraal werkzame, non-peptide, krachtige duale ETA en ETB receptor antagonist geselecteerd voor klinische ontwikkeling in PAH and andere indicaties geassocieerd met een geactiveerd ET-systeem. Macitentan toont een dosisafhankelijke werkzaamheid gelijk aan dat wat is aangetoond voor bosentan (Tracleer®, de eerste ERA geregistreerd voor de behandeling van patiënten met PAH) in preklinisch modellen van hypertensie en PAH. Maar macitentan is ongeveer 10 keer krachtiger dan bosentan. De ERA bosentan was het eerste medicijn dat werkzaamheid aantoonde in patiënten met ES in een gecontroleerde klinische trial, waarbij het verbetering in cardiale hemodynamische parameters en inspanningscapaciteit aantoonde. Endotheline receptor antagonisme is dus een belangrijke therapeutische strategie geworden in pulmonale vacuopathie geassocieerd met ES. In de onlangs voltooide AC 055-302 / SERAPHIN studie, heeft macitentan werkzaamheid aangetoond in PAH patiënten door de verbetering in klinische uitkomst, functionele status en inspanningscapaciteit. De huidige studie heeft als doel het aantonen dat macitentan de inspanningscapaciteit van patiënten met ES verbetert.

Doel van het onderzoek

Om aan te tonen dat macitentan de inspanningscapaciteit verbetert in vergelijking met placebo in patiënten met het eisenmenger syndroom.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, multicentrum, dubbel geblindeerde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, parallelgroep fase 3 studie.

De trial is ontworpen om de werkzaamheid van macitentan versus placebo aan te tonen door het verbeteren van de inspanningscapaciteit (6MWD) in proefpersonen met ES. Ongeveer 220 proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio in twee behandelgroepen (macitentan, placebo). Dit betekent ongeveer 110 proefpersonen per groep.

Het is gepland de studie in ongeveer 90 centra in 30 landen te laten uitvoeren. Hierbij zullen ongeveer de helft van de centra deelnemen aan de hemodynamische substudie.

Aan de hemodynamische substudie zullen ongeveer 80 (evalueerbare) proefpersonen meedoen in gespecialiseerde centra, waar de hemodynamische verkennende eindpunten door middel van hart catheterisatie tijdens de baseline en bezoek 6 (dat is tijdens week 16 of eerder in geval van een voortijdige discontinuatie van het onderzoeksmiddel). Alle geschikte volwassen patiënten op deze sites zullen worden geïncludeerd in de sub-studie tot dat het vereiste aantal gerecruteerd is. Daarna zullen proefpersonen worden geïncludeerd in de hoofdstudie.

Protocolvereiste procedures zullen worden uitgevoerd volgens het onderzoeksschema [Tabel 1] en zijn beschreven in sectie 3.9 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiemedicatie zijn macitentan in de dosering van 10 mg of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Verrichtingen gedaan tijdens screening zijn:

Lichamelijk onderzoek (inclusief vitale parameters, SpO₂ en lengte en gewicht)

Echocardiografie (wanneer dit niet binnen 1 jaar voor screening gedaan is)

Longfunctietest

12-lead ECG

6 minuten looptest

Bepalen van de WHO functionele klasse

Hartcatheterisatie (voor proefpersonen die deelnemen aan de hemodynamische substudie moet dit plaatsvinden in de screening periode. Voor patiënten die niet deelnemen aan de hemodynamische substudie moet deze procedure binnen 5 jaar voor de randomisatie uitgevoerd worden)

SF-36 vragenlijst

Laboratorium testen (waarvoor bloed afgenomen wordt bij de patiënt)

Lichamelijk onderzoek wordt herhaald tijdens elk bezoek, 12 lead ECG tijdens bezoek 6, 6MWT tijdens bezoek 2,4,5 en 6, bepaling van de WHO klasse tijdens bezoek 2,3,4,5 en 6, hart catheterisatie tijdens bezoek 6 als de patiënt

meedoet aan de substudie, SF-36 vragenlijst tijdens bezoek 2, 4 en 6 en laboratoriumtesten tijdens bezoek 2, 3,4,5,6 en 7.

Bijwerkingen van macitentan worden beschreven in de Investigator*s Brochure versie 8 (Sep11)

Voor mogelijk complicaties betreffende de hartkatheterisatie dient section E9 van dit ABR-form bekeken te worden.

Het verrichten van dit onderzoek kan worden gerechtvaardigd doordat eisenmenger syndroom een ernstige ziekte is die niet kan worden genezen en tot de dood kan leiden. Een goed inzicht in de werkzaamheid van macitentan is erg belangrijk om tot een optimale behandeling te komen.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Registration Ltd.

Boulevard de la Madeleine 21
Paris 75001
FR

Wetenschappelijk

Actelion Registration Ltd.

Boulevard de la Madeleine 21
Paris 75001
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Een multicentrum, dubbel geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, ... 20-06-2025

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Proefpersonen:

* Die niet deelnemen aan de hemodynamische substudie: mannen of vrouwen * 12 jaar.

* Die deelnemen aan de hemodynamische substudie: mannen of vrouwen * 18 jaar.;

Proefpersonen (met down syndroom inbegrepen) waarbij ES is vastgesteld ((European Society of Cardiology [ESC] and the European Respiratory Society [ERS] guidelines):

Vastgesteld door echocardiografie als

- Grote congenital shunting defect, op atriaal, ventriculair of arterial niveau*

- En rechts naar links shunt of bidirectionale shunt met overwegend rechts naar links richting
Perifere zuurstofsaturatie in rust (SpO₂) * 90% en >70% (pulse oximetrie, binnenlucht)

The ondergrens is 65% als een proefpersoon op een hoogte leeft hoger dan 2500 meter

boven zee niveau.;

*Proefpersonen met enige van de volgende defecten zijn geschikt voor de studie. Hierbij kan het gaan om een geïsoleerd defect zijn of een combinatie:

- atriumseptumdefect (ASD)

- ventrikelseptumdefect (VSD)

- gedeeltelijke of volledige atrioventriculair septum defect (AVSD)

- patente ductus arteriosus (PDA)

- aorta pulmonaal venster (AP window)

- volledige of gedeeltelijke abnormale longveneuze retour (TAPVR, PAPVR);De defecten kunnen ongeopereerd zijn of eerder palliatief geopereerd zijn (op voorwaarde dat er een significant residuaal defect is overgebleven)

De Steering committee zal de echocardiografie data van alle proefpersonen (hoofdstudie en substudie) reviewen om de geschiktheid te bevestigen voordat de proefpersoon gerandomiseerd wordt.;

- Hart catheterisatiemetingen moeten het volgende aantonen:

* Gemiddelde pulmonale arteriële druk in rust (mPAP > 25 mmHg)

* Pulmonale capillaire weefsel druk (PCWP) of gemiddelde arteriële druk (LAP) of linker ventriculaire eind diastolische druk (LVED) * 15 mmHg

* Pulmonale vasculaire weerstand (PVR) * 800 dyn*s/cm⁵ of * 10 Wood units.;

- Proefpersonen met WHO klasse * II ;

- Proefpersonen die in staat zijn de 6 minuten looptest (6MWT) uit te voeren met een minimale afstand van 50 meter and een maximale afstand van 450 meter.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdstudie en hemodynamische substudie: Enige van de volgende condities voorheen bekend of geïdentificeerd door middel van een hartkatheterisatie of een echocardiografie:

- Pulmonale arteriële of veneuze stenose >25% van de grootte van de normale pulmonale

arterie (PA)

- Ernstige tricuspidale regurgitatie in de setting van een links naar rechts shunt op ventriculair of atriaal niveau.
- Meer dan lichte tricuspid stenose
- Intracavitaire LV outflow obstructie
- Subvalvulair of supra-ventriculair aorta stenose
- Aorta coarctatie
- Meer dan matige mitrale regurgitatie
- Erkend extracardiale systemische veneuze collateralen naar de pulmonale veneuze circulatie
- Erkende lever wedge druk-vena cava inferior drukgradiënt > 12 mmHg
- PCWP v golven > 20 mmHG
- Tetralogie van Fallot
- truncus arteriosus
- Onderbroken aortaboog
- Transpositie van de grote slagaders
- Enkelvoudige ventrikel defecten: afwezig AV-bundeltakken (mitralisklep of tricuspidalisklep atresie), dubbele inlaat AV-bundeltakken linker of rechter ventrikel, functionele univentriculaire hart (ongebalanceerd AVSD, hypoplastische RV, dubbele uitlaat RV), hypoplastisch linkerhartsyndroom
- Ebstein's anomalie
- Ernstige aortaregurgitatie
- longatresie
- PAPVR of TAPVR ALLEEN als er sprake is van longhypoplasie of als documentatie dat de afwezigheid van longhypoplasie bevestigt niet bestaat.; Voor proefpersonen die aan de hemodynamische substudie meedoen gelden ook de volgende exclusie criteria:
- SVC stenose > 25% van de natuurlijke grootte van de SVC
- PDA, aorta pulmonaal venster, TAPVR, PAPVR of ASD sinus venosus met afwijkende longvenen
- Down syndroom; Proefpersonen met een verergering van hun klinische status binnen 3 maanden voor screening of tijdens de screenperiode.
- Bekend matig tot ernstige restrictieve (dat is totale long capaciteit [TLC] < 60% van voorspelde waarde) of obstructieve longziekte (dat is geforceerd expiratoir volume in één seconde [FEV1] < 80 % van voorspelde waarde en met FEV1 / geforceerd vitale capaciteit [FVC] < 70%).; - Behandeling met prostanoiden binnen 1 maand voor de randomisatie. Proefpersonen waarbij een behandeling met een PDE-5 inhibitor binnen 1 maand voor de randomisatie werd geïnitieerd, of die worden behandeld met een PDE-5 inhibitor waarbij de dosis binnen 1 maand voor randomisatie niet stabiel was.
- Behandeling met endotheline receptor antagonist (ERAs) binnen 1 maand voor randomisatie.
- Proefpersonen die diuretica tot zich beginnen te nemen binnen 1 week voor randomisatie of proefpersonen wiens diuretica behandeling niet stabiel is gebleven voor tenminste 1 week voor randomisatie.
- Proefpersonen waarbij een orgaan transplantatie overwogen wordt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	opsumit
Generieke naam:	Macitentan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	clinicaltrials.gov and CCMO register
EudraCT	EUCTR2012-003335-33-NL
CCMO	NL42417.042.12