

Een fase 2-, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd dosisbereikonderzoek in parallelle groepen ter evaluatie van het effect van GS-6615 op ventriculaire aritmie bij proefpersonen met een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) of cardiale resynchronisatietherapie-defibrillator (CRT-D)

Gepubliceerd: 25-09-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is als volgt:* Het evalueren van het effect van GS-6615 in vergelijking met placebo op het totale optreden van terechte ICD-interventies (antitachycardie-pacing [ATP] of shock) bij proefpersonen met een ICD...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42304

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-356-0101

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

Proefpersonen met een geïmplanteerde ICD of CRT-D voor primaire of secundaire preventie; proefpersonen met een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) of cardiale resynchronisatietherapie-defibrillator (CRT-D)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiale resynchronisatietherapie-defibrillator (CRT-D), implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD), ventriculaire aritmie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Criteria voor de evaluatie:

Veiligheid:

De veiligheid wordt beoordeeld door verzameling van informatie over AE's, klinische laboratoriumtests, vitale functies, resultaten van de lichamelijke onderzoeken en gegevens over de ecg's (PR, RR, QRS en QT-interval).

De resultaten van de lichamelijke onderzoeken vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel worden als medische voorgeschiedenis vastgelegd en de events na de toedieningen zullen AE's zijn.

Eindpunten voor veiligheid:

- Tijd van eerste dosis van onderzoeksgeneesmiddel tot aan overlijden door iedere oorzaak

- Tijd van eerste dosis van onderzoeksgeneesmiddel tot aan eerste optreden van terechte ICD schok

Werkzaamheid:

Het primaire eindpunt is het totale optreden van (het totale aantal) terechte ICD-interventies (ATP of shock) tot en met week 24.

Farmacokinetica:

Er wordt een PK analyse van GS-6615 en de metabolieten hiervan uitgevoerd door een hiervoor aangewezen centraal laboratorium.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten omvatten:

- * Het totale optreden van (het totale aantal) terechte ICD-interventies (ATP of shock) tot en met het eind van het onderzoek
- * De verandering in PVC (aantal in 48 uur) vanaf de screening tot aan week 12
- * De verandering in nsVT (aantal episodes in 48 uur) vanaf de screening tot aan week 12
- * Het totale optreden van (het totale aantal) (behandelde en onbehandelde) VT/VF-voorvallen tot en met week 24 en tot aan het eind van het onderzoek
- * De tijd vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van terechte ICD-interventies (ATP of shock) of CV overlijden
- * Het totale optreden van (het totale aantal) elektrische stormen tot en met week 24 en tot aan het eind van het onderzoek
- * Het totale optreden van (het totale aantal) onterechte ICD-interventies tot

en met week 24 en tot en met het eind van het onderzoek

* De tijd vanaf de randomisatie tot aan het eerste geval van ziekenhuisopname of ER-bezoek vanwege een CV event, of CV overlijden

* De verandering in de LV systolische en diastolische functie zoals beoordeeld aan de hand van een ECHO in week 12 en week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er wordt verwacht dat GS-6615, een krachtige en selectieve remmer van een zeer aritmogene late natriumionen stroom, ventriculaire aritmie zal verminderen en een veiliger alternatief biedt voor de huidige AAD adjuvante therapie bij patiënten met ICDs / CRT-Ds.

De huidige studie is ontworpen voor het evalueren of de behandeling met GS-6615 in vergelijking met placebo het totale optreden van terechte ICD interventies (ATP of shocks) vermindert bij proefpersonen. Zie ook pagina 21 in het protocol.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is als volgt:

* Het evalueren van het effect van GS-6615 in vergelijking met placebo op het totale optreden van terechte ICD-interventies (antitachycardie-pacing [ATP] of shock) bij proefpersonen met een ICD of CRT-D in de eerste 24 weken van behandeling

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn het evalueren van het effect van GS-6615 in vergelijking met placebo op het volgende:

- * Het totale optreden van terechte ICD-interventies (ATP of shock) bij proefpersonen met een ICD of CRT-D tot aan het eind van het onderzoek
- * Het aantal premature ventriculaire complexen (PVC) in 48 uur na 12 weken behandeling (cECG-monitoring)
- * De episodes van niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie (non-sustained ventricular tachycardia [nsVT]) in 48 uur na 12 weken behandeling (cECG-monitoring)
- * Het totale optreden van (behandelde en onbehandelde) VT/VF-voorvallen in de eerste 24 weken en tot aan het eind van het onderzoek
- * De tijd vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van terechte ICD-interventies (ATP of shock) of cardiovasculair (CV) overlijden

- * Het totale optreden van elektrische stormen in de eerste 24 weken en tot aan het eind van het onderzoek; elektrische storm is gedefinieerd als * 3 afzonderlijke episodes van ventriculaire aritmie in een periode van 24 uur die door de ICD beëindigd worden
- * Het optreden van onterechte ICD-interventies in de eerste 24 weken en tot aan het eind van het onderzoek
- * De tijd vanaf de randomisatie tot aan het eerste geval van ziekenhuisopname of bezoek aan de spoedafdeling (emergency room [ER]) vanwege een CV event, of CV overlijden
- * Systolische en diastolische functie van het linker ventrikel (LV) zoals beoordeeld door een echografie (ECHO)
- * Veiligheid en verdraagbaarheid

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd met twee cohorten, dosisbereikonderzoek in parallele groepen

Onderzoeksproduct en/of interventie

GS-6615 3 mg Groep: Eén enkele oplaaddosis van 30 mg GS-6615 (3 tabletten van 10 mg) op dag 1 gevolgd door een onderhoudsdosis van 3 mg GS-6615 (1 tablet van 3 mg GS-6615 en 1 tablet van passend placebo van 3 mg) eenmaal daags gedurende de rest van de behandelingsperiode
 GS-6615 6 mg Groep: Eén enkele oplaaddosis van 30 mg GS-6615 (3 tabletten van 10 mg) op dag 1 gevolgd door een onderhoudsdosis van 6 mg GS-6615 (2 tabletten van 3 mg GS-6615) eenmaal daags gedurende de rest van de behandelingsperiode
 Placebo Groep: Eén enkele oplaaddosis van bij GS-6615 passend placebo (3 placebotabletten van 10 mg) op dag 1 gevolgd door een onderhoudsdosis van passend placebo (2 tabletten van passend placebo van 3 mg) eenmaal daags gedurende de rest van de behandelingsperiode

Inschatting van belasting en risico

Bepaalde beoordelingen, zoals bloedtests, ecg*s, echo's, worden vaker of uitgebreider uitgevoerd dan als de proefpersoon een reguliere behandeling zou krijgen.

Holter-monitoring (continue ECG-monitoring) zal bij screening gedurende 48 uur continu plaatsvinden en daarna bij het bezoek in week 12. Proefpersonen kunnen met de Holter-monitor naar huis gaan. Proefpersonen kunnen niet onder de douche of in bad gaan terwijl de Holter-monitor is aangesloten.

Tot op heden hebben 85 gezonde proefpersonen en 10 proefpersonen met het lange-QT-3-syndroom in vier verschillende klinisch-wetenschappelijke onderzoeken enkelvoudige en meervoudige doses GS-6615 gebruikt die varieerden van 3 mg tot 60 mg. GS-6615 is niet onderzocht bij patiënten met ICD*s of CRT-D*s die episodes hebben van ventrikeltachycardie (VT) en

ventrikelfibrilleren (VF), of een verminderde hartfunctie.

Bij de bijwerkingen die in verband met GS-6615 zijn gemeld waren abnormale dromen, sufheid, *s nachts vaker moeten plassen, gespannen gevoel, vermoeidheid, zweten, hoofdpijn, misselijkheid, overgeven en een tijdelijke stijging van leverenzymen (bloedtests in verband met de lever). Er zijn geen meldingen geweest van hevige of ernstige bijwerkingen in verband met het gebruik van GS-6615.

In dierstudies werden verminderde grijpkracht, instabiele gang (problemen met lopen), tremor (trillen) en stuipen waargenomen toen GS-6615 in hoge concentraties in het bloed aanwezig was. Hierbij ging het om concentraties van ongeveer 9-10 keer hoger dan de concentratie GS-6615 in het bloed die bij proefpersonen in dit onderzoek wordt verwacht (bij proefpersonen van 65 jaar of ouder kan de concentratie GS-6615 in het bloed slechts 4-5 keer zo hoog zijn). Het is mogelijk dat GS-6615 bij mensen epileptische aanvallen, duizeligheid, tremor en instabiele gang (problemen met lopen) kan veroorzaken.

Er is geen garantie dat patiënten persoonlijk voordeel hebben van deelname aan dit onderzoek. Er wordt niet van het onderzoeksgeneesmiddel verwacht dat het VT/VF geneest. Door klinische onderzoeksstudies zoals dit onderzoek kunnen artsen echter bepalen of een geneesmiddel een aandoening goed kan bestrijden. Door mee te doen aan dit onderzoek, kunnen patiënten en de sponsor, Gilead Sciences, Inc., hiervan profiteren als GS-6615 effectief is voor de preventie van hartritme problemen bij patiënten met een ICD of CRT-D. Deelname aan dit onderzoek heeft mogelijk voordelen voor de samenleving, wetenschappers en artsen die zich bezighouden met hartritme problemen, doordat er meer kennis en informatie over de behandeling van de aandoening wordt verzameld.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333

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) Is in staat een schriftelijke toestemmingsverklaring te begrijpen en te ondertekenen. De toestemming dient te worden verkregen voor aanvang van de onderzoeksprocedures.
- 2) Leeftijd: 18 tot en met 80 jaar
- 3) Geïmplanteerde ICD of CRT-D voor primaire of secundaire preventie
 - a) De ICD en de CRT-D moeten de mogelijkheid hebben om de interventies van het apparaat te tellen en om elektrogrammen op te slaan
 - b) Proefpersonen bij wie een ICD of CRT-D geïmplanteerd is voor primaire preventie, moeten minstens één ICD-interventie voor ventriculaire tachycardie/ventriculaire fibrillatie (VT/VF) hebben binnen 60 dagen vóór de screening
 - c) Proefpersonen bij wie een ICD of CRT-D geïmplanteerd is voor secundaire preventie, moeten minstens minstens één ICD-interventie voor VT/VF of een gedocumenteerde VT-/VF-episode hebben (vóór de implantatie) binnen 60 dagen vóór de screening
- 4) Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden die heteroseksueel geslachtsverkeer hebben, moeten ermee instemmen om de protocolspecifieke anticonceptiemethoden te gebruiken zoals beschreven in Bijlage 3.
- 5) Proefpersonen moeten hemodynamisch stabiel zijn tijdens screening en randomisatie visite.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) New York Heart Association (NYHA) Klasse IV hartfalen

- 2) Myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, een bypass graft-operatie aan de kransslagaders(CABG) of een percutane coronaire interventie (PCI) binnen 4 weken voorafgaand aan screening of tijdens de screeningsperiode voorafgaand aan randomisatie.
- 3) Hemodynamisch significante primaire obstructieve klepziekte
- 4) Voorgeschiedenis van congenitale hartziekte
- 5) Erfelijke aritmie zoals het Brugada syndroom. Proefpersonen met LQT-3 of HCM kunnen in aanmerking komen voor deelname.
- 6) Proefpersonen die in aanmerking komen voor harttransplantatie en die op een transplantatiewachtlIJst staan. Proefpersonen die geen transplantatie verwachten tijdens de studie kunnen voor de studie in aanmerking komen na bespreking met de Gilead Medical Monitor
- 7) Geschiedenis of vermoeden van toevallen of epilepsie
- 8) Hart ablatie binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of een geplande hart ablatie tijdens het verloop van de studie
- 9) Ernstig nierfunctiestoornis bij screening (gedefinieerd als de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m² die door het centraal lab wordt berekend met de Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formule
- 10) Abnormale lever functietest, gedefinieerd als alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST) > 2x bovenste limiet normaalwaarde (in Engels: ULN) bij screening, of bilirubine > 1.5xULN bij screening
- 11) Behandeling met klasse I en klasse III antiaritmie medicatie; het gebruik van deze medicatie moet worden gestopt voor > 5 halfwaardetijden (of > 28 dagen bij chronisch gebruik van amiodarone) voorafgaand aan randomisatie.
- 12) Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A remmers of inducers; deze medicatie moet worden gestopt voor ten minste 5 halfwaardetijden voorafgaand aan randomisatie.
- 13) Gelijktijdig gebruik van ranolazine. Ranolazine moet worden gestopt voor ten minste 7 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- 14) Eerdere blootstelling aan GS-6615
- 15) Een vooraf geïdentificeerde overgevoeligheid voor de studiemedicatie, zijn metabolieten, of formuleringshulpstof
- 16) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen die borstvoeding geven moeten ermee instemmen om hiermee te stoppen voordat studiemedicatie wordt toegediend. Een negatieve serum zwangerschapstest bij screening en een negatieve urine zwangerschapstest bij randomisatie zijn een vereiste voor vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden (zie bijlage 3 voor de definitie van vrouwen die zwanger kunnen worden).
- 17) Proefpersonen met een subcutaan ICD
- 18) Een aan ICD of CRT-D gerelateerd technisch probleem, storing, of potentiële storing die naar oordeel van de onderzoeker leidt tot een verstoring van adequate data verzameling of interpretatie.
- 19) Een klinisch-significante aanhoudende medische aandoening die naar oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen of die de studie kan belemmeren, inclusief de deelname aan een andere studie met een onderzoeksgeneesmiddel of een medisch hulpmiddel binnen de afgelopen 30 dagen waarbij potentiële resteffecten mogelijk de resultaten van deze studie kunnen verstoren.
- 20) Een andere aandoening die naar mening van de onderzoeker de navolging van het studieprotocol zou beletten.

21) Body mass index (BMI) * 36 kg/m²

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2015
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GS-6615
Generieke naam:	GS-6615

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2015
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-004430-15-NL

NCT02104583

NL48714.060.14