

Onderzoek om het QT-/QTc-intervalverlengingspotentieel van vericiguat klinisch te evalueren bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte in een 2-armige, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy opzet inclusief een gedeelte met meerdere doses vericiguat met vaste periodes van opwaartse titratie en moxifloxacin als positieve controle (voor assay-gevoeligheidstests, genest in de placebobehandeling)

Gepubliceerd: 27-02-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

De doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van meerdere doses vericiguat op het QTc-interval bij patiënten met stabiele CHZ binnen het bij fase II/III-onderzoeken waargenomen blootstellingsbereik: Primaire doelstelling:*

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46553

Bron

Verkorte titel

Bayer 18979

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

hart-en vaatziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: coronaire, Hartziekte, moxifloxacin, vericiguat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire variabele is de tijd-gematchte placebogecorrigeerde verandering vanaf baseline van het QT-interval gecorrigeerd volgens Fridericia (QTcF) na 10 mg vericiguat bij steady state

Regelmatige registraties van ECG's in triplicaat bij baseline, op de eerste en laatste dag van elke behandelingsperiode en op dag 8 van de eerste en de laatste behandelingsperiode.

Plasmaconcentraties van vericiguat op corresponderende tijdstippen.

Secundaire uitkomstmaten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vericiguat (BAY 1021189) is ontwikkeld in de onderzoekslaboratoria van Bayer AG, Wuppertal, Duitsland en wordt ontwikkeld in samenwerking met Merck, als een opvolgverbinding van de al klinisch onderzochte oplosbare guanylaatcyclase (sGC)-stimulator riociguat (goedgekeurd onder de handelsnaam Adempas en aangewezen voor de behandeling van pulmonale hypertensie). Vericiguat is een sGC-stimulator en is bedoeld om te worden gebruikt voor de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder hartfalen (HF). Op dit moment wordt vericiguat in een fase III-onderzoek onderzocht bij hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF). Oplosbare guanylaatcyclase is een belangrijke regulator in het cardiovasculaire systeem en is aanwezig in vasculaire cellen. De endogene activator van sGC is uit endotheelcellen afkomstig stikstofoxide (NO). In gladde spiercellen zorgt NO voor activering van sGC, resulterend in een verhoogde concentratie intracellulair cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), wat vasorelaxatie alsmede inhibitie van celproliferatie en -migratie induceert. Verdere details zijn te vinden in de meest recente beschikbare versie van de onderzoekersbrochure (investigator's brochure, IB), die uitgebreide informatie over de onderzoeksmedicatie bevat.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van meerdere doses vericiguat op het QTc-interval bij patiënten met stabiele CHZ binnen het bij fase II/III-onderzoeken waargenomen blootstellingsbereik:

Primaire doelstelling:

- * Onderzoeken of er sprake is van een klinisch betekenisvol effect op QTc-verandering vanaf baseline t.o.v. placebo na toediening van 10 mg bij *steady state*

Secundaire doelstellingen:

- * Vericiguatconcentratie * QT-analyse bij 10 mg steady state
- * Evalueren van het QT/QTc-intervalverlengingspotentieel van vericiguat bij patiënten tijdens de opwaartse titratie
- * Onderzoeken van de farmacokinetiek (PK) van vericiguat tijdens het QTc-observatie-interval
- * Onderzoeken van de veiligheid en verdraaglijkheid
- * Evalueren van het effect van moxifloxacin op QT/QTc toegediend in de dezelfde onderzoekssetting voor assay-gevoeligheidstests

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerd, 2-armig, placebogecontroleerd, dubbelblind, dubbeldummy opzet inclusief een gedeelte met meerdere doses vericiguat met vaste periodes van opwaartse titratie en moxifloxacin als positieve controle om het potentiële effect van vericiguat op het QT-interval te bepalen.

Proefpersonen worden gerandomiseerd naar één van de twee behandelingsreeksen:

* - Behandeling A* Behandeling B Behandeling C Behandeling D

* - Behandeling D Behandeling A Behandeling B Behandeling C*

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Naam van werkzaam bestanddeel: Vericiguat: Dosis(sen): Behandeling A: 2,5 mg vericiguat gedurende 14 dagen ($\pm$ 3 dagen) Behandeling A*: 2,5 mg vericiguat gedurende 14 dagen ($\pm$ 3 dagen) Behandeling B: 5 mg vericiguat gedurende 14 dagen ($\pm$ 3 dagen) Behandeling C: 10 mg vericiguat gedurende 14 dagen ($\pm$ 3 dagen) Behandeling C*: 10 mg vericiguat gedurende 14 dagen ($\pm$ 3 dagen) Wijze van toediening: Eenmaal daagse orale toediening Duur van behandeling: Vericiguat 42 dagen (bereik: 33-51) 2.

Referentiegeneesmiddel 1 Naam van werkzaam bestanddeel: Moxifloxacin, opgenomen in: Behandeling D: Moxifloxacin op dag 8 ($\pm$ 3 dagen) of dag 50 ($\pm$ 3 dagen) Dosis(sen): 400 mg moxifloxacin Wijze van toediening: Eenmaal daagse orale toediening Duur van behandeling: Enkelvoudige dosis 3. Referentiegeneesmiddel(len) Naam van werkzaam bestanddeel: Placebo (Behandeling D) Dosis(sen): 0 mg (overeenkomende placebo van 2,5/5 mg en 10 mg vericiguat) 0 mg (overeenkomende placebo van moxifloxacin) Wijze van toediening: oraal Duur van behandeling: Vericiguat placebo 10 mg: 14 dagen (bereik: 11-17 dagen) tijdens behandeling A, A*, B en D Vericiguat placebo 2,5 en 5 mg: 14 dagen (bereik: 11-17 dagen) tijdens behandeling C, C* en D Moxifloxacin-placebo: 1 dag: Dag 8 ($\pm$ 3 dagen) tijdens behandeling A* of dag 50 ($\pm$ 3 dagen) tijdens behandeling C*

Inschatting van belasting en risico

De nadelen van deelname aan dit onderzoek kunnen

- mogelijke ongewenste effecten/ongemakken als gevolg van de beoordelingen in het onderzoek zijn.
- extra tijd;
- extra of langer verblijf in het ziekenhuis;
- extra tests;
- instructies die u moet opvolgen.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Leverkusen D-51368
Leverkusen D-51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer

Leverkusen D-51368
Leverkusen D-51368
DE

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)

- * Patiënten met stabiele CHZ zoals bepaald via
 - klinische stabiliteit gedurende ten minste 3 maanden
 - kransslagaderstenose in één of meer van de 3 belangrijkste coronaire vaten
 - of voorgeschiedenis van myocardinfarct
- * Sinusritme bij screening
- * Interpreteerbare echocardiografische beelden
- * Leeftijd: 30-80 jaar
- * Body mass index (BMI): boven/gelijk aan 18,0 en onder/gelijk aan 36,0 kg/m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ejectiefractie (EF) onder 30% bij screening

- * Progressieve angina met symptomen van verergering van angina binnen de <3 maanden
- * Voorgeschiedenis van recent myocardiinfarct of instabiele angina
- * Gedocumenteerde huidige relevante coronaire stenose *90% in één of meer van de 3 belangrijkste coronaire vaten zonder bypass graft
- * Symptomatische carotisstenose, of transiënte ischemische aanval of beroerte binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste screening of patiënten met beroerte meer dan 3 maanden voorafgaand aan de eerste screening
- * Insuline-afhankelijke diabetes mellitus
- * Klinisch significante en aanhoudende hartischemie
- * Atriumfibrillatie, pacemaker, defibrillator, tweede- en derdegraads atrioventriculair (AV) blok
- * Bekende klinisch relevante ventriculaire aritmieën
- * Klinisch relevant hartfalen met verminderde linkerventrieklejectiefractie
- * Significante hartklepziekte met matige of ernstige aortastenose of andere significante stenose; eventuele andere matige of ernstige klepdefecten
- * Klepvervanging
- * Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM)
- * Eerdere of naderende harttransplantatie
- * Bekend lange-QT-syndroom of verlenging van het QT-interval met aanhoudende proaritmische aandoeningen
- * Co-medicatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een QT-verlengend effect hebben
- * Intolerantie voor fluorochinolonen, inclusief moxifloxacin
- * Voorgeschiedenis van ernstige ongewenste effecten bijv. tendinitis en peesscheuring, artralgie en effecten op het perifere en centrale zenuwstelsel tijdens gebruik van fluorochinolonen inclusief moxifloxacin
- * Voorgeschiedenis van peesaandoeningen of peesletsel veroorzaakt door chinolonen
- * Behandeling met fluorochinolonen, inclusief moxifloxacin, tijdens de afgelopen 2 weken
- * Behandeling met organische nitraten tijdens de laatste 3 maanden voorafgaand aan het eerste screeningsbezoek
- * Behandeling met riociguat tijdens de laatste 3 maanden voorafgaand aan het eerste screeningsbezoek
- * Behandeling met fosfodiësterase (PDE)-5-remmers tijdens de laatste 14 dagen voorafgaand aan het eerste screeningsbezoek
- * Systolische bloeddruk onder 110 of boven 160 mmHg bij screeningsbezoek
- * Diastolische bloeddruk onder 50 of boven 100 mmHg bij screeningsbezoek
- * Hartfrequentie onder 50 of boven 100 slagen/min (op basis van ECG meting) bij eerste screeningsbezoek
- * Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) onder 30 ml/min/1,73m² bij eerste screeningsbezoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-07-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Moxifloxacin
Generieke naam:	Avelox
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vericiguat
Generieke naam:	Vericiguat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2017-003094-33-NL
CCMO	NL64096.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-02-2019

Datum resultaten gemeld: 28-02-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

04-02-2020