

Een multicentrum, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de hemodynamische respons van intraveneuze infusie van RLX030 bij proefpersonen met acuut hartfalen

Gepubliceerd: 08-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair- Voor de beoordeling van de effecten van RLX030 in vergelijking met placebo op de hemodynamische variabelen (PCWP, CI) tijdens de eerste 8 uur toegediend als iv infusie gedurende 20 uur bij patiënten met Acuut hartfalen.Secondair- Om het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37099

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRLX030A2201

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Acuut Hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acuut Hartfalen, CRLX030A2201, Relaxine, RLX030

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Pulmonaire Cappilaire Wiggedruk
- Rechter atriumdruk
- Systolische en diastolische bloeddruk in de longslagader
- Pulmonale zuurstofverzadiging (pO₂) en
- Hartminuutvolume (in liter/ min) (CO)

Secundaire uitkomstmaten

- a.Non-invasieve meting van de systolische bloeddruk en in het centrum van de aorta en de drukgolf van de polsslagader
- b.Pharmacokinetiek
- c.Totale hoeveelheid urine
- d.Veiligheid en Safety and verdraagzaamheid
- e.Sodium en creatinine uitscheiding

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Relaxin is een natuurlijk peptide hormoon met een moleculair gewicht van 5963 Dalton. Er zijn drie menselijke relaxin genen geïdentificeerd (H1, H2 en H3). Het eiwit product van het gen H2, wordt hier verder beschreven en genoemd RLX030. RLX030 wordt geproduceerd door koppeling van diverse soorten DNA/Recombinante DNA Technologie in een bacteriële expressie systeem en is identiek in aminozuursequentie en -structuur met de rijpe, natuurlijk voorkomende menselijke relaxin-2. Bij mannen is relaxin lokaal uitgedrukt in de prostaat en is het bij zeer lage niveaus in omloop. Relaxine circuleert bij vrouwen op een lage niveaus in de luteale fase van de menstruele cyclus, maar is verhoogd tijdens de zwangerschap. Men gelooft dat Relaxine bij aanstaande moeders veel van de fysiologische reacties op zwangerschap reguleert, waaronder verhoogde nierfunctie (Davison en Noble 1981), afname van de systemische vasculaire weerstand (Capeless en Clapp 1989), en een toename van het cardiale effect wat grotendeels komt door het toegenomen beroerte (Capeless en Clapp 1989). Activering van soortgelijke hemodynamische en adaptieve veranderingen zoals bij zwangerschap zijn mogelijk nuttig bij de behandeling van patiënten met acuut hartfalen (AFH). RLX030 is geëvalueerd in ongeveer 21 klinische studies in 7 indicaties in de afgelopen 20 jaar.

RLX030 zal naar verwachting worden toegediend als een 48-uurs continu intraveneus (iv) infusie van 30 ug / kg / dag bovenop de standaard behandeling, om de tekenen en symptomen van AFH (vooral dyspnoe) te verbeteren, en uiteindelijk heropnames in het ziekenhuis voor hartfalen te verminderen als ook het verlagen van het sterftecijfer van mensen met cardio vasculaire problemen. De Fase 3-studie (RELAX-AFH) met 30 ug / kg / dag en placebo iv als een 48 uur durende infusie is op dit moment aan de gang. De resultaten van de fase 2 Pre-RELAX-AFH (een deel van RLX.CHF.003) lieten de volgende potentiële voordelen zien van RLX030 bij doses van 10, 30, 100 en 250 ug / kg / dag als 48-uurs iv infusie vergeleken met placebo bij patiënten met acuut hartfalen: snelle en blijvende verlichting van dyspnoe, trends voor meer verlichting van de tekenen en symptomen vochtophoping, een lagere incidentie van verslechtering van hartfalen, een lager gebruik van iv lisdiuretica en andere vaatverwijdende therapie en een kortere duur van verblijf in het ziekenhuis. Daarnaast waren er voordelen tot dag 60, waaronder een betere cardiovasculaire mortaliteit, minder heropnames in het ziekenhuis voor hart-of nierfalen en een groter aantal dagen in leven en buiten het ziekenhuis (Teerlink et al., 2009).

RLX030 activiteit wordt gemedieerd door binding aan de verwante receptor, RXFP1 (of LGR7) gelokaliseerd in kleine nier-en mesenteriale bloedvaten en in de thoracale aorta bij muizen en ratten van beide geslachten, en in menselijk bloedvaten. De farmacologische effecten van relaxine zijn verhoogde productie van stikstofoxide, remming van endotheline-1, remming van de angiotensine II, een verhoogde productie van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), en de lokale up-regulatie van matrix metallo-proteinases (MMP). Deze effecten leiden tot arteriële vasodilatatie, verhoogde arteriële compliantie en kan gunstige effecten hebben op de renale hemodynamiek.

Daar RLX030 indirect werkt via meerdere routes met korte-en lange termijn effecten op de hemodynamiek, kan het bijzonder gegeven worden voor de therapeutische behandeling van hartfalen, met acute en langdurige effecten, alsmede een gunstige risicoverhoudingen profiel. De huidige studie is ontworpen om gegevens te verstrekken aan het begrip van het mechanisme RLX030 van Action (MOA) ondersteunen door middel van effecten op de hemodynamiek bij patiënten met een AHF bij de therapeutische dosis, informatie over het op de set en off-set effecten en de bevolking farmacokinetiek.

Doel van het onderzoek

Primair

- Voor de beoordeling van de effecten van RLX030 in vergelijking met placebo op de hemodynamische variabelen (PCWP, CI) tijdens de eerste 8 uur toegediend als iv infusie gedurende 20 uur bij patiënten met Acuut hartfalen.

Secondair

- Om het begin te beoordelen en te compenseren van de hemodynamische effecten tijdens en na het einde van de iv infusie van RLX030 gedurende 20 uur in vergelijking met placebo bij toediening aan patiënten met Acuut Hartfalen.

- Om de populatie farmacokinetiek van RLX030 te onderzoeken tijdens en na iv infusie gedurende 20 uur bij patiënten met Acuut Hartfalen.

- Om de effecten van 20 uur te beoordelen i.v. infusie van RLX030 op de diurese en de berekende creatinineklaring bij toediening aan patiënten met een acuut hartfalen.

- Om de effecten van 20 uur te beoordelen i.v. infusie van RLX030 op centrale aorta systolische druk (CASP), en druk-golf van de polsslagader in vergelijking met placebo bij patiënten met Acuut Hartfalen.

- Om de verdraagbaarheid van 20 uur te beoordelen i.v. infusie van RLX030 in vergelijking met placebo bij toediening aan patiënten met Acuut Hartfalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met een Acuut Hartfalen. Het onderzoek zal bestaan **uit een één tot drie dag (en) durende screening periode, een baseline periode, een behandelingsperiode van 20 uur infusie, een wash-out periode na het stoppen van de infusie. Ontslag uit het ziekenhuis is mogelijk vanaf ongeveer 44 uur na aanvang van de studie infusieperiode als dit medisch gezien kan op basis van discretie van de Onderzoeker. Evaluatie van de voltooiing van de studie gebeurt 30 ($\pm$ 3) dagen na het begin van de de startdag van het infuus.

Bij patiënten die bij screening aan de klinische toelatingscriteria en die van het laboratorium voldoen zal een Swan-Ganz-katheter ingebracht worden en de hemodynamische criteria zullen worden beoordeeld. Als ook aan dit criterium is voldaan worden de baseline evaluaties uitgevoerd. Alle baseline

veiligheidsevaluatie resultaten moeten beschikbaar zijn vóór de toediening.

Tijdens het onderzoek zullen de hemodynamische parameters RAP, PAP, PCWP en CO herhaaldelijk worden gemeten. Tegelijkertijd worden bloeddruk en CASP gemeten. Bloedmonsters worden op geregelde tijdstippen genomen voor PK-schatting en voor de beoordeling van de geselecteerde biomarkers. Urine wordt verzameld voor de beoordeling van diurese, natriurese, creatinineklaring, en voor de beoordeling van de geselecteerde biomarkers en de urine albumine creatinine ratio (UACR).

Beoordelingen van de veiligheid zullen worden gedaan door lichamelijk onderzoek, ECG's, vitale functies, evaluaties van tekenen en symptomen door de onderzoeksarts, standaard klinische laboratorium evaluaties (hematologie, bloedonderzoek, urineonderzoek), monitoren van bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen.

De studie zal worden uitgevoerd in twee opeenvolgende delen:

- In deel 1 zal de dosis van 30 ug / kg / dag, welke momenteel wordt gebruikt in een lopende fase 3 onderzoek, worden vergeleken met placebo.
- Na voltooiing en statistische evaluatie van deel 1 van de studie kan, naar keuze, verder worden gegaan met een deel 2 met intentie om de extra dosis of doseringsschema(s) van RLX030 in vergelijking met placebo met dezelfde onderzoeksopzet te onderzoeken. De dosering(en) of doseringsschema(s) in deel 2 zullen worden vastgelegd in een protocol amendement en geselecteerd op basis van de resultaten verkregen met 30 ug / kg / dag.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Swan-Ganz Catheterisatie

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zal worden uitgevoerd bij patiënten met acuut hartfalen welke een ziekenhuisopname nodig hebben voor het behandelen van Acuut Hartfalen en centrale hemodynamische monitoring. Inclusie- en exclusie criteria zullen ervoor zorgen dat de juiste patiënten geïnccludeerd zullen worden in deze studie.

Op dit moment bestaan de beschikbare behandelmogelijkheden voor acuut hartfalen **-uit voornamelijk diuretica en bij bijna alle patiënten wordt dit aangevuld met vaatverwijders met inotropische middelen bij geselecteerde patiënten. Bij patiënten met een langdurige of verhoogde bloeddruk worden in een vroeg stadium voor patiënten met acuut hartfalen vasodilatoren aanbevolen door de richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC). In deze studie krijgen alle patiënten onderzoeksmedicatie bovenop de standaard behandeling waarbij diuretica moet worden voorgeschreven. Daarom zullen patiënten de standaard behandeling krijgen voor deze indicatie. RLX030 zal worden toegediend in een

dosis waarbij in een fase 2b onderzoek waarbij verbetering van de symptomen zijn bewezen en is momenteel in fase 3 van de ontwikkeling. Het is echter mogelijk dat patiënten geen aanvullend medisch voordeel hebben bij deelname aan het onderzoek ten opzichte van standaard behandeling van de zorg.

Over het algemeen is aangetoond dat RLX030 een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft en dat het goed verdragen werd bij patiënten met stabiele congestief HF (CHF) en AHF. Risico's die voorkomen bij toediening van RLX030 zijn: hypotensie, verhoging van serum creatinine, meno-/metrorrhagia, en anemie als gevolg van menometrorrhagia of hemodilutie. Zoals met alle eiwitten, is het mogelijk dat er allergische reacties optreden. Vorming van antilichamen tegen RLX030 heeft plaatsgevonden bij 39% van de proefpersonen die RLX030 pas na systemische blootstelling via de SC wijze van toediening. Tot op heden is er geen verband tussen de antilichamen en ernstige bijwerkingen. Er is geen bewijs dat de antilichamen remmend zijn noch is er bewijs van enige complicaties op lange termijn. Chronische HF-patiënten gedoseerd i.v. met RLX030 gedurende 24 uur bij een dosis tot 960 ug / kg / dag en gedurende 24 uur in de studie RLX.CHF.001 ontwikkelden geen anti-RLX030 antilichamen. Doordat de behandeling via I.V. gaat is de vorming van antistoffen is hoogst onwaarschijnlijk.

Risico's verbonden aan invasieve hemodynamische monitoring door het doorprikken van een ader en het inbrengen van een Swan-Ganz katheter kunnen complicaties, zoals bloedingen en pneumothorax geven. Door stimulatie van het myocard kunnen atriale en ventriculaire ritmestoornissen optreden die over het algemeen geen hemodynamische relevantie hebben en vanzelf over gaan. Een risico kan ook trombose zijn welke beperkt kan worden door heparinisatie. Het risico van infecties wordt beperkt door steriele procedures. Een longinfarct is ook gemeld. De incidentie van complicaties als gevolg van pulmonale arteriële katheters is tussen de 5 en 10% wat voortgekomen is uit in twee gerandomiseerde gecontroleerde studies, een hematoom is daarvan de meest voorkomende (4%) (Binanay et al., 2005a; Binanay et al., 2005b).

De 20 uur i.v. infusie wat verblijfskatheter nodig heeft zou kunnen leiden tot ongemak, de ontwikkeling van hematoom of in zeldzame gevallen van flebitis.

Het risico voor de proefpersonen in deze studie zal worden geminimaliseerd door naleving van het insluitings/uitsluitings criteria, nauwkeurige klinische controle in een ziekenhuis, strikte naleving van de standaard catheterisatie praktijken, waaronder de opleiding van personeel en het verstrekken van handleidingen voor studie procedures, de stopregels voor de individuele patient en een data Monitoring Committee (DMC) voor de gehele studie.

The risk to subjects in this trial will be minimized by adherence to the inclusion/exclusion criteria, close clinical monitoring in a hospital setting, strict adherence to standard catheterization practice including training of staff and provision of manuals for study procedures, stopping rules for the

individual subject and a Data Monitoring Committee (DMC) for the entire study.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Novartis Campus- Forum 1 1
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Novartis Campus- Forum 1 1
Basel 4056
CH

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)

- Patienten die opgenomen zijn in het ziekenhuis of opgenomen moeten worden voor de behandeling van acuut hartfalen met kortademigheid in rust of minimale inspanning.
- Gestabiliseerd binnen 2 dagen na opname.
- Normale of verhoogde systolische bloeddruk.

- Verhoogde druk gemeten met de Swan-Ganz catheterisatie in de haarvaten in de longen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- significante nierinsufficiëntie
- significante leverinsufficiëntie
- significante longinsufficiëntie
- significante disfunctie van de hartkleppen of aritmie
- myocardinfarct of een acuut coronair syndroom in de laatste 45 dagen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Relaxine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2012

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
EudraCT	EUCTR2011-000833-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01543854
CCMO	NL40880.042.12