

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, in meerdere centra uitgevoerd onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van intraveneuze infusiebehandeling met Omecamtiv Mecarbil bij proefpersonen met een systolische disfunctie van de linkerventrikel die zijn opgenomen wegens acuut hartfalen

Gepubliceerd: 10-10-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair: Het evalueren van het effect van 48 uur intraveneus (IV) omecamtiv mecarbیل vergeleken met placebo op dyspnoe in patiënten met links ventriculair systolische dysfunctie opgenomen voor acuut hartfalen. Secundair:- Het bepalen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37556

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATOMIC-AHF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

acuut hartfalen, kortademigheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut hartfalen, effectiviteit, Omecamtiv Mecarbil, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is dyspnoe symptoom reactie op 7-punts Likert schaal.

Minimaal, matig of duidelijk beter op 7-punts Likert schaal op 6 uur na de onderzoeksproduct initiatie, en matig of duidelijk beter op 24 en 48 uur na de onderzoeksproduct initiatie zonder verslechtering van hartfalen of overlijden door welke oorzaak dan ook na 48 uur.

Secundaire uitkomstmaten

* Overlijden door welke oorzaak dan ook of verergering van hartfalen binnen 7 dagen na de start van het onderzoeksproduct

* Verslechtering van hartfalen binnen 7 dagen na de start van het onderzoeksproduct

* Dyspnoe AUC (oppervlakte onder de curve: baseline tot dag 6 of ontslag uit het ziekenhuis, afhankelijk van wat het eerst plaatsvindt) als gemeten door de

patiënt afgenomen Numerical Rating Scale (NRS)

- * Dyspnoe door de 7-punts Likert schaal op elke geplande evaluatie
- * Patient Global Assessment (PGA) respons (minimaal, matig of duidelijk beter per patiënt door middel van zelf-beoordeling 7-punts Likert schaal op 6 uur na start van het onderzoeksmedicatie en matig of duidelijk beter op 24 en 48 uur na start van onderzoeksmedicatie)
- * PGA bij elke geplande evaluatie
- * Verandering van de baseline in NT-proBNP bij elke geplande evaluatie
- * Lengte van de eerste verblijf in het ziekenhuis
- * Dagen levend uit het ziekenhuis tot dag 30

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Omecamtiv mecarbil (AMG 423, CK-1827452) is een nieuw klein molecuul dat de cardiale contractiliteit verhoogt door het selectief en direct activeren van de enzymatische domein van de cardiale myosine zware keten, de krachtgenererende motor eiwit van de cardiale sarcomeer. Een on vervulde behoefte bestaat voor meer effectieve en veilige strategieën om acuut hartfalen te behandelen. Hoewel de beschikbare inotropen de hemodynamiek verbeteren, is het gebruik ervan in verband gebracht met klinische risico's en verhoogde mortaliteit die het gebruik ervan ernstig beperken. In tegenstelling tot de momenteel beschikbare inotropen verhoogt omecamtiv mecarbil het intracellulair calcium niet, dat de hartslag en zuurstofverbruik van het myocard kan verhogen, hartritmestoornissen kan veroorzaken.

De huidige studie wordt gedaan om informatie te verzamelen over de veiligheid en werkzaamheid bij drie oplopende doses van omecamtiv mecarbil. Er wordt verwacht dat tenminste 1 dosis niveau van het product goed getolereerd wordt en dyspnoe verbetert bij patiënten met links ventriculaire systolische dysfunctie.

Doel van het onderzoek

Primair: Het evalueren van het effect van 48 uur intraveneus (IV) omecamtiv mecarbil vergeleken met placebo op dyspnoe in patiënten met links ventriculaire

systolische dysfunctie opgenomen voor acuut hartfalen.

Secundair:

- Het bepalen van de veiligheid en tolerabiliteit van 3 doses IV omecamtiv mecarbil vergeleken met placebo in patiënten met links ventriculair systolische dysfunctie opgenomen voor acuut hartfalen.
- Het evalueren van de effecten van 48 uur IV omecamtiv mecarbil op extra maatregelen van dyspnoe, de globale patiënt beoordeling (PGA), de verandering in N-terminale pro brain-type natriuretisch peptide (NT-proBNP) en korte-termijn klinische uitkomsten
- Om de farmacokinetiek van omecamtiv mecarbil te karakteriseren, met inbegrip van metabolieten M1 en M3, na IV infusie en om de relatie tussen omecamtiv mecarbil plasmaconcentratie en echocardiografische parameters te evalueren bij patiënten met acuut hartfalen

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met drie dosisgroepen opeenvolgend in volgorde van oplopende dosis omecamtiv mecarbil.

In elk cohort worden patiënten 1:1 tot omecamtiv mecarbil of placebo gerandomiseerd. De veiligheid /risico's voor de patiënten in de studie zullen worden geëvalueerd op een continue basis door middel van regelmatige evaluatie van de ongeblindeerde gegevens door een onafhankelijke Data Monitoring Committee (DMC). Alvorens over te gaan naar de volgende hogere dosis, zal de veiligheid, verdraagbaarheid en de PK-gegevens van omecamtiv mecarbil bij de lagere dosis worden beoordeeld door de DMC die een aanbeveling of om door te gaan of om wijzigingen aan te brengen zal geven. Patiënten zullen worden geïnccludeerd binnen 24 uur na initiële dosis intraveneus furosemide (of alternatief IV lisdiureticum). Randomisatie zal gestratificeerd worden per regio en door geplande deelname aan de farmacokinetische / farmacodynamische (PK / PD) deelonderzoek. Omecamtiv mecarbil of een placebo worden via IV toegediend gedurende 48 uur (4 uur ladings infuus, gevolgd door 44 uur onderhoudsinfuus). Patiënten zullen in het ziekenhuis blijven voor ten minste 24 uur na beëindiging van de IV infusie. Evaluaties zijn gepland op 2, 4 en 6 uur, eenmaal tussen 12 tot 18 uur en vervolgens dagelijks tot het ontslag of 7 dagen na aanvang van onderzoeksmedicatie (studie dag 8), afhankelijk van wat eerder is, en op de dag van ontslag uit het ziekenhuis. Actieve deelname aan het onderzoek van een geïnccludeerde patiënt wordt afgesloten met een einde onderzoek bezoek op dag 30. Voor een sterfte analyse zal de onderzoeker de status van de patiënt op 6 maanden verkrijgen en, indien overleden, de datum en de gerapporteerde oorzaak van de dood. Alle proefpersonen zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan een biomarker en farmacogenetische deelonderzoek. Op een aantal sites, zullen patiënten worden uitgenodigd om in een PK / PD substudie deel te nemen met extra bloedafname voor PK analyse en met echocardiografie beeldvorming.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met IV omecamtiv mecarbil

Inschatting van belasting en risico

Maximale studieduur 1 maand met een follow up na 6 maanden. maximaal 8 bezoeken (het grootste deel van de onderzoeken gebeurt als de patiënt voor acuut hartfalen is opgenomen in het ziekenhuis).

1x 48 uur IV (dosis afhankelijk van welk cohort de patiënt zit, 384 ml in totaal). Na 4 uur aanpassing infusiesnelheid, na 24 uur vervanging infusiezak.

Lichamelijk onderzoek 2x + vitale functies 12x

Bloedonderzoek 8x, totaal ongeveer 160 ml, plus eventueel 70 ml voor PKPD substudie

Zwangerschapstest (indien relevant) 2x

ECG 6x, plus eventueel 3X voor PKPD substudie

Vragenlijsten 8x

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4800 DH
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4800 DH
NL

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)

- Huidige ziekenhuisopname heeft als primaire reden de verslechtering van hartfalen (bepaald door de onderzoeker) welke IV therapie vereist voor hartfalen
- Geschiedenis van chronisch hartfalen (gedefinieerd als een noodzaak tot behandeling voor hartfalen voor een minimum van 30 dagen voor ziekenhuisopname)
- Geschiedenis van linker-ejectiefractie (LVEF) $\geq 40\%$ (echocardiogram, radionuclide ventriculografie, cardiale magnetische resonantie imaging, of contrast ventriculografie) zonder verdere tussenliggende waarde van $> 40\%$
- Dyspnoe in rust of bij minimale inspanning als gevolg van hartfalen binnen 24 uur na een initiële dosis intraveneus furosemide (of alternatief IV lisdiureticum) en tenminste 2 uur na ≥ 40 mg intraveneus furosemide (of een equivalente dosis van een alternatief lisdiureticum)
- Brain-type natriuretisch peptide (BNP) ≥ 400 pg / ml of NT-proBNP ≥ 1600 pg / mL tijdens de screening (BNP ≥ 600 pg / ml of NT-proBNP ≥ 2400 pg / mL als de patiënt atrium fibrilleren heeft bij opname)
- Als de patiënt deelneemt aan het PK / PD substudie, moet hij/zij op dat moment in sinusritme zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Verschillende aan hartfalen en andere cardiovasculaire gerelateerde exclusie criteria zijn van toepassing, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, het ontvangen van IV vasopressor (met uitzondering van dopamine ≥ 5 mcg / kg / min), inotrope of mechanische bloedsomloop (bv. intra-aortale ballonpomp counterpulsatie) ondersteuning, tussen opname en randomisatie, een longslagader katheter, endotracheale mechanische ventilatie, verergerend acuut coronair syndroom, dan wel binnen 30 dagen voorafgaand aan de inclusie een van de volgende zaken: cardiale resynchronisatie therapie (CRT) of een implantatie van een cardioverter defibrillator (ICD), hospitalisatie voor acuut coronair syndroom, coronaire revascularisatie, TIA of een beroerte, aanhoudende ventriculaire aritmieën, of grote chirurgische ingrepen. Daarnaast zijn patiënten uitgesloten indien waarschijnlijk binnen 30 dagen na randomisatie één van de volgende zaken plaatsvindt: geplande revascularisatie, ICD of CRT, steunhart, continue inotrope therapie, poliklinische regelmatige inotrope therapie, hospice zorg, of harttransplantatie. Patiënten kunnen geen ernstige aorta-of mitralisstenose of hartfalen hebben voornamelijk als gevolg van valvulaire hart-en vaatziekten.

Andere exclusiecriteria zijn bloeddruk (BP) > 160/100 mm Hg, systolische bloeddruk (SBP) < 90 mm Hg, of hartslag (HR) > 110 of < 60 slagen per minuut, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), door de MDRD berekening < 20 ml/min/1,73m² tijdens de screening, ernstige niet-cardiovasculaire ziekte waarvan wordt verwacht dat deze de levensverwachting verminderd tot minder dan 1 jaar, alle belangrijke orgaantransplantaties (bijvoorbeeld long, lever, hart, beenmerg, nier), het ontvangen van nierfunctievervangende therapie door middel van dialyse, totaal bilirubine * 2 keer de bovengrens van normaal (ULN) of alanine aminotransferease (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST) * 5 maal de ULN tijdens de screening. Patiënten mogen geen chemotherapie en / of radiotherapie ontvangen of hebben ontvangen voor de behandeling van een maligniteit binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie of klinisch bewijs van de huidige maligniteit.

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:	05-06-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Omecamtiv mecarbil
Generieke naam:	Omecamtiv mecarbil

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2013
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2010-021003-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01300013
CCMO	NL38091.098.11