

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie met parallelle groepen, ter evaluatie van de renale hemodynamische effecten van RLX030 bij een dosis van 30 µg/kg/dag of placebo, via infusie gedurende 24 uur bij proefpersonen met chronisch hartfalen (CHF)

Gepubliceerd: 19-09-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling(en): De effecten beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de renale bloeddoorstroming (RBF) zoals gemeten door PAH-kleding bij proefpersonen met CHF en symptomen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38100

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRLX030A2202

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Chronisch Hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CHF, chronisch hartfalen, RLX030

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De effecten beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de renale bloeddorstroming (RBF) zoals gemeten door PAH-klaring bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

De effecten beoordelen van 24 uur IV infusie van 30µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) zoals gemeten door IOTH-klaring bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

Secundaire uitkomstmaten

De effecten beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de diurese en op de partiële natrium- en kreatinineklaring bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

De effecten beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de systolische druk van de centrale aorta (CASP) en de golfvorm van de radiale slagaderpolsslag bij patiënten met CHF en symptomen van verergering

De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

De farmacokinetiek onderzoeken van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

Verkennde doelstelling(en)

- De effecten onderzoeken van 30 µg RLX030 per kg per dag tijdens en na een IV infusie van 24 uur in vergelijking met placebo op de cardiorenale biomarkers in de bloedsomloop en de urinewegen bij toediening aan proefpersonen met CHF en symptomen van verergering.

- De effecten onderzoeken van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de renale bloeddoorstroming (RBF) en de herverdeling van de bloeddoorstroming tussen het corticale en het medullaire nierweefsel via PET-/CT-scanning met ¹⁵O-water in een subgroep met proefpersonen (alleen in speciaal hiervoor aangewezen centra) met CHF en symptomen van verergering.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De studie is opgezet om gegevens te verstrekken die een beter inzicht kunnen geven in het actiemechanisme (MoA) van RLX030 door onderzoek naar de renale hemodynamische effecten bij de behandelingsdosis van 30 µg/kg/dag als 24 uur durende IV infusie in vergelijking met placebo bij proefpersonen met CHF, symptomen van verergering en lichte tot matige nierstoornis (vastgesteld als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 30-89 ml/min/1,73 m²). Om een beter inzicht te geven in de renale hemodynamische effecten van RLC030, worden de renale bloeddoorstroming en de glomerulaire filtratie onderzocht via

de klaring van para-aminohippuurzuur (PAH) en iothalamaat (IOTH). Deze gegevens zullen belangrijk zijn voor het toekomstig gebruik van RLX030 bij acuut hartfalen (AHF).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling(en):

De effecten beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de renale bloeddoorstroming (RBF) zoals gemeten door PAH-klaring bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

De effecten beoordelen van 24 uur IV infusie van 30µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) zoals gemeten door IOTH-klaring bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

Secundaire doelstelling(en)

De effecten beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de diurese en op de partiële natrium- en kreatinineklaring bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

De effecten beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de systolische druk van de centrale aorta (CASP) en de golfvorm van de radiale slagaderpolsslag bij patiënten met CHF en symptomen van verergering

De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

De farmacokinetiek onderzoeken van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag bij proefpersonen met CHF en symptomen van verergering

Verkennde doelstelling(en)

- De effecten onderzoeken van 30 µg RLX030 per kg per dag tijdens en na een IV infusie van 24 uur in vergelijking met placebo op de cardiorenale biomarkers in de bloedsomloop en de urinewegen bij toediening aan proefpersonen met CHF en symptomen van verergering.

- De effecten onderzoeken van een 24 uur durende IV infusie van 30 µg RLX030 per kg per dag in vergelijking met placebo op de renale bloeddoorstroming (RBF) en de herverdeling van de bloeddoorstroming tussen het corticale en het medullaire nierweefsel via PET-/CT-scanning met 15O-water in een subgroep met proefpersonen (alleen in speciaal hiervoor aangewezen centra) met CHF en symptomen van verergering.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met CHF, symptomen van verergering en lichte tot matige nierstoornis (eGFR van 30-89 ml/min/1,73 m²).

Het onderzoek bestaat uit een screeningperiode van maximaal 21 dagen, een periode voor bepaling van de uitgangswaarden van ongeveer 24 uur en toediening van niet-lisdiuretica tot aan het begin van het onderzoeksgeneesmiddel en IV

infusie van furosemide, een behandelperiode van 24 uur, een uitwasperiode van 24 uur en een evaluatie na voltooiing van de studie ongeveer 4 uur na beëindiging van de infusie. De duur van de continue IV infusie van RLV030 zal 24 uur zijn, met een dosis van 30 µg/kg/dag.

Bij proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria bij de screening zullen er evaluaties uitgevoerd worden voor bepaling van de uitgangswaarden. Alle resultaten van de uitgangswaarden van de veiligheidsevaluatie moeten voor het begin van de toediening beschikbaar zijn.

De IV bolusinjectie gevolgd door de continue IV infusie van PAH en IOTH begint 3 uur voor de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel en duurt tot 4 uur na afloop ervan. De PAH- en IOTH-klaring zal bepaald worden voor de beoordelingen van de RBF en GFR. Er zal ook urine in kleine hoeveelheden verzameld worden voor het beoordelen van de diurese, de natrium- en kreatinineklaring. De CASP en de golfvorm van de radiale slagaderpols worden geregistreerd aan de hand van het CASPro-instrument.

De veiligheidsbeoordelingen omvatten lichamelijke onderzoeken, ecg's, vitale functies, standaard klinische laboratoriumtests (hematologie, bloedchemie, urine-ionogram), controle van ongewenste bijwerkingen en ernstige ongewenste bijwerkingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden aan een van de volgende 2 behandelgroepen toegewezen in een verhouding van 1:1 • 30 µg RLX030 per kg per dag als intraveneuze infusie gedurende 24 uur • Overeenkomstige placebo als intraveneuze infusie gedurende 24 uur

Inschatting van belasting en risico

Beoordelingen van de werkzaamheid / farmacodynamiek:

- Renale bloeddorstrooming (RBF) zoals gemeten door PAH-klaring
- Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) zoals gemeten door IOTH-klaring aan het eind van de infusie gedurende 24 uur zijn de primaire variabelen.

De filtratiefraction (FF), gedefinieerd als de GFR-snelheid gedeeld door de RBF in percentages, zal afgeleid worden.

Veiligheidsbeoordelingen:

- Lichamelijk onderzoek
- Lengte
- Gewicht
- Lichaamstemperatuur
- 12-kanaals ecg
- Systolische en diastolische bloeddruk (SBP, DBP) en polsslag (PR)
- Hematologie; bloedchemie; urine-ionogram
- Ernstige bijwerkingen: vanaf het moment van de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel tot aan de voltooiing van het onderzoek. Ongewenste bijwerkingen voor het begin van de onderzoeksbehandeling maar na ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming worden geregistreerd op het

Case Report Form van de medische voorgeschiedenis/huidige medische omstandigheden.

- Ernstige ongewenste bijwerkingen: vanaf het moment van toestemming tot 30 dagen na voltooiing van het onderzoek

- Concomitante medicijnen/significante behandelingen zonder geneesmiddelen.

Farmacokinetische beoordelingen:

- Serumconcentratie van RLX030 tijdens de infusie en 24 uur erna

- Beoordeling van anti-lichamen tegen RLX030 in serum voorafgaande aan de toediening

Overige beoordelingen:

- Systolische druk van de centrale aorta (CASP), brachiale SBP, DBP, PR, gemiddelde bloeddruk (MAP) en golfvorm van de radiale slagaderpols

- Urineverzameling van kleine hoeveelheden voor bepaling van totale volume, natrium- en kreatinineklaring

- Bepaling via PET/CT van de renale medullaire/corticale verdeling van de renale bloeddorstrooming (in specifiek daarvoor aangewezen centrum (centra) in Nederland)

Biomarkers:

Er zullen metingen van biomarkers verkregen worden uit plasma- en serummonsters om de effecten te bepalen op hart- en nierfalen, cardiovasculair risico en het MoA van RLX030, en uit urinemonsters voor biomarkers van vroege nierschade.

- Cardiorenale biomarkers in de bloedsomloop, inclusief maar niet beperkt tot NT-proBNP, CTpro-ET1, hsTnT, hsCRP, TNF alfa, Il-1 bèta en Il*6, copeptine, aldosterone, cystatine C en andere exploratieve biomarkers die nog bepaald worden

- Biomarkers in de urine van vroege nierschade, waaronder mogelijk cystatine C, KIM-1 en NGAL.

De lijst kan gewijzigd of verder uitgebreid worden, aangezien het een bekend gegeven is dat er in de loop van dit onderzoek nog meer relevante of nieuwe biomarkers ontdekt kunnen worden.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Novartis Pharma AG, Clinical Trial Information Desk, Forum 1, Novartis Campus 1
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

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)

- Er moet geïnformeerde toestemming verkregen worden voordat er enige beoordeling wordt uitgevoerd.
- Mannelijke en vrouwelijke patiënten met hartfalen van 18 jaar of ouder, met een lichaamsgewicht van < 160 kg, die een standaard behandeling ontvangen, waaronder een vaste dosis (> 4 weken) furosemide van 40-240 mg/dag p.p. of een gelijkwaardige dosis lisdiuretica.
 - o Verminderde systolische functie (LVEF 45% of hoger, gemeten in de afgelopen 6 maanden)
 - o BNP van > 100 pg/ml of NT-pro-BNP van > 400 pg/ml
 - o NYHA klasse II of III
 - o Symptomen van verergering, bv. een afgemat gevoel, dyspnea, kortademigheid in de afgelopen 3 maanden
- Verstoorde nierfunctie gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij toelating tussen 30-89 ml/min/1,73 m² zoals bepaald door de vereenvoudigde Modified Dietary in Renal Disease (MDRD)-formule.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Systolische bloeddruk (SBP) van < 110 mm Hg op het moment van randomisatie
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor welk van de onderzoeksgeneesmiddelen dan ook of voor geneesmiddelen van soortgelijke chemische klassen

- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor jodium of schelpdieren
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de toediening van de onderzoeksbehandeling.
- Toediening van intraveneuze radiografische contraststof binnen 72 uur voor de randomisatie of acute door contraststof veroorzaakte nefropathie op het moment van de randomisatie
- Huidig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)
- Huidige of geplande (tot en met de voltooiing van de infusie met het onderzoeksgeneesmiddel) behandeling met welke IV therapie dan ook, zoals vasodilatoren (inclusief nesiritide), positieve inotropische middelen, vasopressoren, levosimendan of een mechanisch hulpmiddel (intra-aortale ballonpomp, beademingssonde, mechanische beademing of welk ventriculair hulpmiddel dan ook).
- Huidige of geplande ultrafiltratie, hemofiltratie of dialyse
- Geconstateerde significante longziekte
- Geconstateerde significante klepziekte (inclusief welke van de volgende ziektes dan ook: ernstige aortavernauwing [AVA van $< 1,0$ of maximale gradiënt van > 50 bij eerder of huidig echocardiogram], ernstige aortaregurgitatie of ernstige mitralisstenose)
- Elke willekeurige ontvanger van een orgaantransplantatie of patiënt die momenteel op de lijst staat voor transplantatie of voor transplantatie goedgekeurd is
- Zware operatie binnen 30 dagen voor de screening of tijdens de screeningperiode
- Hematocriet van $< 25\%$ of bloedtransfusie 14 dagen voor de screening of tijdens de screeningperiode, of actieve, levensbedreigende G1-bloeding
- Belangrijk neurologisch voorval, waaronder cerebrovasculaire voorvallen, 60 dagen voor de screening of tijdens de screeningperiode
- Klinische diagnose van acuut coronair syndroom binnen 45 dagen voor de screening of tijdens de screeningperiode, zoals vastgesteld door zowel klinische als enzymatische criteria
- Toediening van een experimenteel geneesmiddel of implantatie van een experimenteel apparaat, of deelname aan een ander onderzoek binnen 30 dagen voor de screening, of een eerdere behandeling met relaxine
- Niet in staat zijn om instructies op te volgen of zich aan de vervolgingsprocedures te houden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2011
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RLX030
Generieke naam:	Relaxine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2014
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	EUCTR2011-001588-37-NL
CCMO	NL37640.042.11