

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studie met oplopende doseringen ter selectie en beoordeling van een orale formulering met gereguleerde afgifte van Omecamtiv Mecarbil bij patienten met hartfalen en systolische disfunctie van de linker hartkamer

Gepubliceerd: 08-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het selecteren van een orale formulering met gereguleerde afgifte en dosering van Omecamtiv Mecarbil bij patienten met hartfalen en systolische disfunctie van het linkerventrikel en het karakteriseren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39652

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COSMIC-HF 20110151

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Falen van de linker hartkamer, Hartzwakte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen
Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG423, Hartfalen, Omecamtiv Mecarbil, Systolische disfunctie van het linkerventrikel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primary uitkomstmaten:

Doseringsescalatie fase:

* Maximaal geobserveerde concentratie (C_{max}), tijd waarbij C_{max} wordt bereikt (T_{max}), minimaal geobserveerde concentratie (C_{min}) en de oppervlakte onder de curve tot 12 uur na toediening van omecamtiv mecarbil (AUC_{12h}) op dag 7

Expansie fase:

* C_{max} en concentratie voor toediening van omecamtiv mecarbil ($C_{predose}$) bij week 2, 8, 12, 16 en 20 na chronische tweemaaldaagse orale dosering

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

* Veranderingen van baseline in SET, slagvolume, linker ventrikel eind-systolische diameter (LVESD), linker ventrikel eind-diastolische diameterleft (LVEDD), en hartslag bij week 20

* Verandering van baseline in NT-proBNP bij week 20

Veiligheidsuitkomstmaten:

- * Voorkomen van bijwerkingen bij de patient
- * Veranderingen van baseline in labwaarden en vitale waarden
- * Veranderingen van baseline ECG

PK uitkomstmaten:

- * PK parameters van omecamtiv mecarbil metabolieten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systolisch hartfalen is een klinisch syndroom dat gekarakteriseerd wordt door een afname van de contractiliteit van het hart. Omecamtiv mecarbil (AMG 423) is een nieuw klein molecuul dat de contractiliteit van het hart verhoogt door directe activatie van het myosine in de hartspier. In tegenstelling tot de inotropen die momenteel beschikbaar zijn, bereikt AMG423 het effect zonder toename van myocyt calcium transiënten, zonder toename van de zuurstofopname door het myocard en zonder toename van de hartslag.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het selecteren van een orale formulering met gereguleerde afgifte en dosering van Omecamtiv Mecarbil bij patienten met hartfalen en systolische disfunctie van het linkerventrikel en het karakteriseren van de farmacokinetiek van Omecamtiv Mecarbil na 20 weken behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek bestaat uit een doseringsescalatie fase om 1 van de 3 orale formuleringen van omecamtiv mecarbil te selecteren die worden bestudeerd in 2 doseringsescalatie cohorten, gevolgd door een expansie fase om 20 weken inname van de geselecteerde omecamtiv mecarbil formulering te evalueren, bij 2 doseringen, in vergelijking met placebo. In elk doseringsescalatie cohort worden ongeveer 40 patienten gerandomiseerd om 1 van de 3 formuleringen van omecamtiv mecarbil tweemaaldaags (25 mg tweemaaldaags cohort 1; 50 mg tweemaaldaags cohort 2) of placebo tweemaaldaags te ontvangen gedurende 7 dagen. Indien nodig kan er een derde cohort toegevoegd worden om sommige of alle omecamtiv mecarbil formuleringen in een dosering van 75 mg tweemaaldaags te testen om zo een effectieve plasma concentratie bij patienten met HF te bereiken voordat er verder wordt gegaan met de expansie fase. In de expansie

fase worden ongeveer 450 patiënten gerandomiseerd in 1 van de 3 behandelingsgroepen om de geselecteerde formulering van omecamtiv mecarbil, in 1 van de 2 doseringen, of placebo te ontvangen. De verwachting is dat de doseringen in de expansie fase 25 mg en 50 mg tweemaaldaags zullen zijn. Doseringen van 50 mg en 75 mg tweemaaldaags kunnen worden geselecteerd als een derde doseringsescalatie cohort met 75 mg tweemaaldaags is uitgevoerd. Behandeling in de expansie fase is 20 weken. PK en veiligheidsdata zullen worden bekeken in een Dose Level Review Meeting (DLRM) voordat enrollment in het volgende cohort wordt geïnitieerd.

In totaal zullen er maximaal 570 patiënten in 125 centra worden gerandomiseerd. Nederland zal alleen deelnemen aan cohort 2 (en 3 indien van toepassing) en aan de expansiefase.

Met protocol amendement #4 is er een titratiestap toegevoegd bij de 50 mg dosering in de expansiefase. Hierdoor is de totale behandelduur aangepast van 12 weken naar 20 weken, met een "einde behandelingsbezoek" op week 24.

Protocol amendement #4:

Patiënten gerandomiseerd in de omecamtiv mecarbil 50 mg BID arm, zullen tot week 8 25 mg BID ontvangen. Vanaf de week 8 visite zullen zij starten met 50 mg BID indien hun week 2 predose omecamtiv mecarbil plasma concentratie < 200 ng/mL is. Patiënten met een week 2 predose PK $\geq$ 200 ng/mL, of patiënten waarvan de week 2 PK waarde niet tijdig bekend is voor doseringsaanpassing, zullen doorgaan met de 25 mg BID dosering tot het einde van hun studiedeelname. Patiënten die gerandomiseerd worden in de placebo of 25 mg BID arm, zullen deze dosering gedurende de gehele studie ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Doseringsescalatie fase cohort 1: 25 mg tweemaaldaags omecamtiv mecarbil (een van de 3 orale formuleringen) of placebo 7 dagen
Doseringescalatie fase cohort 2: 50 mg tweemaaldaags omecamtiv mecarbil (een van de 3 orale formuleringen) of placebo 7 dagen
Doseringescalatie fase cohort 3: 75 mg tweemaaldaags omecamtiv mecarbil (een van de 3 orale formuleringen) of placebo 7 dagen
Enrollment expansie fase: 25 of 50 mg tweemaaldaags omecamtiv mecarbil (1 orale formulering) of placebo 20 weken

Inschatting van belasting en risico

De volgende procedures worden uitgevoerd volgens de "Schedule of Assessments" (protocol blz. 40 and 42): lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG, en bloedafname in zowel de escalatie fase als de expansie fase. Bovendien wordt er een zwangerschapstest in het bloed gedaan tijdens de screeningsvisite en de end of study visite in beide fasen. In the expansie fase worden ook echocardiogrammen uitgevoerd bij screening, week 12 en week 20. In the expansie fase moeten er PROs/ClinROs ingevuld worden tijdens bepaalde visites.

In de escalatie fase moeten de patienten 10 keer naar het ziekenhuis komen. In de expansie fase moeten de patienten 8 keer naar het ziekenhuis komen. Tussentijds zullen patienten telefonisch gecontacteerd worden. De visites op dag 1 en 7 van de escalatie fase and op week 2 en 12 van de expansie fase nemen de hele dag in beslag. Patienten mogen die nacht in het ziekenhuis verblijven.

Voor de bijwerkingen van AMG423 verwijs ik u naar vraag E9.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
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)

Doseringsescalatiecohorten;;4.1.1 Patient heeft geïnformeerde toestemming gegeven.;4.1.2 Man of vrouw ≥ 18 jaar and ≤ 85 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming.;4.1.3 Geschiedenis van chronisch hartfalen, gedefinieerd als het nodig hebben van behandeling voor hartfalen voor een periode van ten minste 4 weken voor screening.;4.1.4 Behandeld voor hartfalen met een stabiele, optimale farmacologische behandeling. In het algemeen omvat optimale behandeling een beta-blokker en een ACE remmer en/of een angiotensine receptor blokker in doseringen die effectief bleken in hartfalen studies, tenzij dit niet wordt verdragen. Stabiele medische behandeling wordt gedefinieerd als het niet starten of optitreren van een nieuw hartfalen klasse medicijn ≥ 4 weeks voor randomisatie.;4.1.5 LVEF $\leq 40\%$ (echocardiogram, radionuclide ventriculografie, cardiovasculaire MRI of contrast ventriculografie) binnen 18 maanden voor randomisatie en zonder een tussenliggende waarde groter dan 40% .;4.1.6 NT-proBNP ≥ 200 pg/mL (23.60 pmol/L) (≥ 1200 pg/mL (141.60 pmol/L) als de patient atriumfibrilleren heeft bij presentatie) bij screening; (Opmerking: inclusie van patienten met atriumfibrilleren zal wordt gelimiteerd tot ongeveer 20% van de geplande inclusie in elk cohort).;Expansie fase;;4.1.7 Patient heeft geïnformeerde toestemming gegeven.;4.1.8 Man of vrouw ≥ 18 jaar and ≤ 85 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming.;4.1.9 Geschiedenis van chronisch hartfalen, gedefinieerd als het nodig hebben van behandeling voor hartfalen voor een periode van ten minste 4 weken voor screening.;4.1.10 Behandeld voor hartfalen met een stabiele, optimale farmacologische behandeling. In het algemeen omvat optimale behandeling een beta-blokker en een ACE remmer en/of een angiotensine receptor blokker in doseringen die effectief bleken in hartfalen studies, tenzij dit niet wordt verdragen. Stabiele medische behandeling wordt gedefinieerd als het niet starten of optitreren van een nieuw hartfalen klasse medicijn ≥ 4 weeks voor randomisatie.;4.1.11 NYHA klasse II of III symptomen.;4.1.12 LVEF $\leq 40\%$ door centraal gelezen screening echocardiogram.;4.1.13 Acceptabele echocardiografische beeldkwaliteit van screening echocardiogram volgens centraal echo laboratorium.;4.1.14 NT-proBNP ≥ 200 pg/mL (≥ 1200 pg/mL als de patient atriumfibrilleren heeft bij presentatie) bij screening; (Opmerking: inclusie van patienten met atriumfibrilleren zal wordt gelimiteerd tot ongeveer 20% van de geplande inclusie in elk cohort).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Doseringsescalatiecohorten en expansie fase;;4.2.1 CRT of ICD implantatie binnen 30 dagen voor inclusie.;4.2.2 NYHA klasse IV.;4.2.3 Ziekenhuisopname ongeacht de reden binnen 30 dagen voor randomisatie.;4.2.4 Patient kan mogelijk binnen 3 maanden na randomisatie, volgens de onderzoeker, geplande revascularisatie, implantatie van ICD of CRT, ventriculaire assistentie hulpmiddel, continue of onderbroken inotropische behandeling, hospice zorg, of harttransplantatie ondergaan/krijgen.;4.2.5 Ernstige ongecorrigeerde valvulaire hart-en vaatziekten.;4.2.6 Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, actieve myocarditis, of

constrictieve pericarditis, of klinisch significante aangeboren hart- en vaatziekten.;4.2.7 Akut myokardinfarct, onstabiele angina of aanhoudende angina bij rust binnen 30 dagen voor randomisatie.;4.2.8 Chronische antiarritmische behandeling, met uitzondering van amiodarone. ;4.2.9 Routinematig geplande poliklinische IV infusies voor hartfalen (bijvoorbeeld, inotropen, vasodilatoren [bijvoorbeeld, nesiritide], diuretica) of routinematig geplande ultrafiltratie.;4.2.10 Systolische bloeddruk > 160 mm Hg of < 90 mm Hg, of diastolische bloeddruk > 90 mm Hg, of hartslag > 110 slagen per minuut (bpm) of hartslag < 50 bpm bij screening.:(Volledige lijst in protocol)

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:	22-04-2014
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Omecamtiv Mecarbil

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
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	EUCTR2012-000327-40-NL
CCMO	NL42744.056.12
Ander register	Nog niet beschikbaar