

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde enkelvoudige oplopende dosisstudie om de veiligheid en verdraagbaarheid van AP30663 bij gezonde proefpersonen te beoordelen

Gepubliceerd: 09-01-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Hoofddoel- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AP30663 bij gezonde mannen te evalueren
Secundaire doelstellingen- Om het farmacokinetisch profiel van AP30663 te evalueren.
Verkennde doelstellingen- Om het effect van AP30663 op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46496

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Enkelvoudige oplopende dosis studie van AP30663

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

boezemfibrillatie, supraventriculaire tachycardie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Acesion Pharma ApS

Overige ondersteuning: Acesion Pharma ApS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AP30663, Atriumfibrillatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten van tolerantie / veiligheid

- * Het optreden van alle behandelgerelateerde bijwerkingen;
- * veranderingen in vitale functies, temperatuur, bloedwaarden en ECG's
- * Veranderingen in tremorografiegegevens;
- * Veranderingen in bevindingen bij lichamelijk onderzoek.

Farmacokinetische eindpunten

- * Maximale plasmaconcentratie (C_{max}) voor elk cohort.
- * Tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) voor elk cohort.
- * Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) voor elke doseringsgroep (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijd nul tot oneindig [AUC_{inf}], gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijdstip nul tot tijdstip van de laatste meetbare concentratie [AUC_{tlast}], gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve geëxtrapoleerd van tijdstip t naar oneindig als een percentage van de totale AUC [$AUC\%$ geëxtrapoleerd]) voor elk cohort.
- * Geschatte klaring (CL), geschat distributievolumen tijdens terminale fase (V_z) en geschat distributievolumen bij steady-state (V_{ss}) en halfwaardetijd (t^*) voor

elk cohort.

Farmacodynamische eindpunten

* Op basis van ECG-gegevens worden de volgende farmacodynamische eindpunten gebruikt:

- RR-interval
- PQ, QRS, QT / QTcF intervalduur
- P, P', QRS, QRS', T, T' golfduur, amplitude, oppervlakte en morfologie
- R-as
- Atriale en ventriculaire ectopische beats op Holter-opname

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atriumfibrilleren kan een invaliderende aritmie zijn, waarbij frequente recidieven farmacologische of elektrische cardioversie vereisen. Huidige medische onderhouds- of ablatieve procedures worden beperkt door niet infrequent falen van de therapie. Bovendien is farmacologische cardioversie met de momenteel beschikbare behandelopties niet succesvol bij veel patiënten, voornamelijk patiënten met persisterend atriumfibrilleren.

AP30663 is een first-in-class middel gericht op cardioversie van zowel paroxysmaal als persisterend atriumfibrilleren. Het middel remt de small conductance Ca^{2+} geactiveerde K^{+} -kanalen (SK-kanalen). Deze kanalen zijn geassocieerd met een verlenging van de effectieve refractaire periode (ERP) van atriale myocardcellen zowel in vitro als in vivo.

De huidige studie is een FIH onderzoek in gezonde vrijwilligers, waarbij AP30663 wordt toegediend om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AP30663 bij gezonde mannen te evalueren

Secundaire doelstellingen

- Om het farmacokinetisch profiel van AP30663 te evalueren.

Verkennde doelstellingen

- Om het effect van AP30663 op elektrocardiografische parameters te evalueren.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde enkelvoudige stijgende dosisstudie. Een tussentijds rapport zal na elk cohort worden gegenereerd en worden beoordeeld tijdens de dosisescalatie vergadering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AP30663 zal worden toegediend als een lineaire, continue, intraveneuze, 30 minuten durende infusie in deze studie. Gebaseerd op een NOAEL van 23,9 mg / kg HED, zijn geplande doses bij de gezonde vrijwilligers (cohorten 1-6): - 1 mg / kg - 2 mg / kg - 4 mg / kg - 8 mg / kg - 12 mg / kg. Vergelijkende drug Visueel niet te onderscheiden placebo zal worden toegediend. Placebo zal bestaan uit natriumchloride 0,9% (B Braun, Melsungen, Duitsland).

Inschatting van belasting en risico

Van gezonde vrijwilligers in deze studie wordt niet verwacht dat ze baat hebben bij de behandeling met AP30663.

De risico's verbonden aan de toediening van AP30663 aan mensen zijn nog niet geïdentificeerd, omdat dit middel nog niet is bestudeerd bij mensen. Op basis van gegevens die zijn verzameld uit preklinisch onderzoek, kan myoclonus optreden bij personen in het huidige onderzoek. Tremorografie is geïmplementeerd in het onderzoek om tremor te detecteren. Bovendien worden frequente ECG's opgenomen naast een 24 uur durend continu Holter-ECG om een ** effect van AP30663 op andere myocardiële geleidingsintervallen te detecteren.

Contactpersonen

Publiek

Acesion Pharma ApS

Ole Maaløes Vej 3
Copenhagen DK-2200
DK

Wetenschappelijk

Acesion Pharma ApS

Ole Maaløes Vej 3
Copenhagen DK-2200
DK

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)

1. Informed consent ondertekend hebben voorafgaand aan een studie-gerelateerde procedure
2. Gezonde mannelijke proefpersonen van 18 tot 45 jaar, inclusief.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief bij screening, en met een minimumgewicht van 50 kg.
4. Alle mannelijke vrijwilligers moeten tijdens de studie effectieve anticonceptie toepassen en bereid en in staat zijn om de anticonceptie te blijven gebruiken gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel
5. Heeft het vermogen om goed met de onderzoeker te kunnen communiceren in de Nederlandse taal en is bereid om te voldoen aan de onderzoeksbependingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de werking van het onderzoek zou kunnen verstoren of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren of die een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou vormen naar de mening van de onderzoeker (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsfrequentie, lichaamstemperatuur), 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) en klinische laboratoriumparameters (hematologie, bloedchemie en urineanalyse)). Kleine afwijkingen van laboratoriumwaarden van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als deze door de onderzoeker of medisch gekwalificeerde persoon als niet klinisch significant worden beoordeeld.
2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanelen, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die worden uitgevoerd tijdens screening worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of worden beoordeeld als klinisch niet relevant voor gezonde proefpersonen.
3. Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis-B-antilichamen, hepatitis-C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening.
4. Systolische bloeddruk (SBP) van meer dan 140 of minder dan 90 mm Hg en diastolische bloeddruk (DBP) van meer dan 90 of minder dan 50 mm Hg bij screening.
5. Abnormale bevindingen in het rust-ECG bij screening gedefinieerd als:
 - QTcF > 450 of < 300 msec
 - Opmerkelijke rustende bradycardie (HR < 45 slagen per minuut)
 - Opmerkelijke rusttachycardie (HR > 100 slagen per minuut)
 - Persoonlijke of familiegeschiedenis van aangeboren lang QT-syndroom of plotseling overlijden; ECG met QRS en / of T-golf beoordeeld als zijnde ongunstig voor een consistent nauwkeurige QT-meting (bijv. neuromusculair artefact dat niet gemakkelijk kan worden geëlimineerd, hartritmestoornissen, onduidelijke QRS-aanvang, T-golf met lage amplitude, samengevoegde T- en U-golven, prominente U-golven);
 - Bewijs van een aanhoudende atriale of ventriculaire aritmie, hetzij door anamnese of door Holter of telemetrische observatie.
 - Pre-excitatie (Wolff-Parkinson-White-syndroom) PR-interval > 220 ms
6. Gebruik van alle medicijnen (op recept of zonder recept verkrijgbaar), binnen 14 dagen na toediening van het onderzoeksdossier, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke is langer). Uitzonderingen zijn paracetamol (tot 4 g / dag) en ibuprofen (tot 1 g / dag). Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk door de onderzoeker is gedocumenteerd.
7. Gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen na onderzoek van het product, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk door de onderzoeker is gedocumenteerd.
8. Deelname aan een onderzoek naar een product of hulpmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering, of > 4 studies in het jaar voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
9. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale substanties) of huidig **gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of andere verslavende middelen
10. Positieve test voor drugs van misbruik bij screening of pre-dosis.

11. Alcohol wordt niet toegestaan **vanaf ten minste 24 uur vóór de screening of vóór de dosering.
12. Huidige roker of geschiedenis van nicotinemisbruik (gemiddeld > 5 sigaretten per dag gedurende > 3 maanden)
13. Overmaat in xanthine-consumptie (meer dan acht kopjes koffie of equivalent per dag) of niet bereid of niet in staat om zich te onthouden van xanthine consumptie tijdens het verblijf bij CHDR.
14. Alle bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen een geneesmiddel of meerdere medicijnallergieën (niet-actieve hooikoorts is aanvaardbaar).
15. Verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) voorafgaand aan screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.
16. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het onderzoeksgedrag of de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-01-2018
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AP30663

Generieke naam: Not Applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2018

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	EUCTR2017-004597-34-NL
CCMO	NL64017.056.17