

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, actief en placebogecontroleerd cross-overonderzoek in fase 2 naar continue 5 uur durende intraveneuze infusie van BMS-986231 bij patiënten met hartfalen en verminderde systolische functie

Gepubliceerd: 12-03-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Doelstellingen Primair* Beoordelen van de effecten van BMS-986231 op de systolische functie van het linkerventrikel aan de hand van de slagvolume-index (SVI), beoordeeld door echocardiografie, in vergelijking met placebo. Secundair* Beoordelen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46654

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMS CV013-020

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

chronisch hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch Hartfalen, Hartfalen, Verminderde systolische functie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde SVI afgeleid uit de snelheid-tijdintegraal bij de uitstroombaan van het linkerventrikel (LVOT VTI) aan het eind van het infuus van 5 uur met BMS-986231 versus placebo.

Secundaire uitkomstmaten

- * Gemiddelde SVI afgeleid uit de LVOT VTI aan het eind van het infuus van 5 uur met BMS-986231 versus NTG.
- * Gemiddelde LVEF, berekend met de methode van Simpson, aan het eind van het infuus van 5 uur met BMS-986231 versus placebo en NTG.
- * Gemiddelde hartvermogenindex aan het eind van het infuus van 5 uur met BMS-986231 versus placebo en NTG.
- * Gemiddelde diastolische indices: E/A, annulaire e'-snelheid en E/e'-ratio aan het eind van het infuus van 5 uur met BMS-986231 versus placebo en NTG.
- * Gemiddelde globale longitudinale spanning van het linkerventrikel, berekend met behulp van STE, aan het eind van het infuus van 5 uur met BMS-986231 versus placebo en NTG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HNO versterkt inotropie en lusitropie door direct te werken op het myocard en veroorzaakt perifere vasodilatatie. De biologische effecten van HNO zijn omkeerbaar en worden gemedieerd door directe posttranslationale veranderingen in doeleiwitten, met name SERCA2a, fosfolamban, de ryanodinereceptor en myofilamenteiwitten in cardiomyocyten. In vivo verhoogt HNO de doeltreffendheid van de calciumcyclus en versterkt HNO via deze eiwitten de contractiliteit en ontspanning van de hartspier. HNO medieert ook perifere vasodilatatie op een manier die afhankelijk is van oplosbare guanylaatcyclase in het endotheel, vergelijkbaar met NO-gemedieerde vasodilatatie. HNO kan niet direct worden toegediend en moet worden gegeven als een prodrug (HNO-donor).

BMS-986231 is een prodrug van HNO die non-enzymatisch HNO vrijgeeft, evenals een niet-werkzaam bijproduct dat BMT-284730 wordt genoemd. BMS-986231 is onderzocht in diermodellen en mensen. In preklinische modellen produceert BMS-986231 consistente cardiovasculaire effecten, waaronder perifere vasodilatatie, toegenomen inotropie en versterkte lusitropie. De effecten op vasodilatatie houden aan tijdens de infusie en verdwijnen gedeeltelijk binnen enkele minuten. In modellen van honden met hartfalen, veroorzaakt door micro-embolisatie of snelle ventriculaire hartstimulatie, zorgde BMS-986231 voor verhogingen in de eindsystolische druk-volumerelatie (ESPVR) en *preload recruitable stroke work* (PRSW), zonder toename van de hartfrequentie of het zuurstofverbruik van het myocard. Er was sprake van verbetering van de diastolische indices, waaronder de tijdconstante voor ontspanning van het linkerventrikel (τ), de einddiastolische druk-volumerelatie (EDPVR), deceleratietijd (DT) en de ratio van de tijd-snelheidintegraal van vroege tot late ventriculaire vulling (E/A). Van BMS-986231 is in een in-vivomodel ook aangetoond dat het een antiaritmicum is in geval van geprogrammeerde elektrische stimulatie bij honden met hartfalen.

BMS-986231 is in een fase 2a-onderzoek onderzocht bij proefpersonen met vochtovervulling en gevorderd hartfalen gedurende een continue infusie van maximaal 6 uur. In dit kader was BMS-986231 hemodynamisch actief; het leidde tot een afname van de rechter- en linkerventriculaire druk en systemische vaatweerstand en een toename van de slagvolume-index en het hartminuutvolume. Ondanks deze effecten werden geen tachycardie, aritmie of reflextoename van de hartfrequentie gezien tijdens infusie van het onderzoeksmiddel. Het hartvermogen, niet-invasief beoordeeld, nam toe met 56% in de hoogste geteste dosis. Deze effecten komen overeen met ofwel een effect op ventriculaire belasting en/of verhoging van de contractiliteit. Voor de directe meting van het inotrope effect van BMS-986231 zou echter het gebruik van druk-volumeanalyse nodig zijn. Dit is een invasieve techniek die niet eenvoudig uit te voeren is bij mensen.

Het is belangrijk om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen het werkingsmechanisme van BMS-986231 en de effecten ervan op de myocardwerking bij mensen met een verstoorde contractiliteit en de relatieve bijdrage aan een verbeterde myocardiale prestatie gemedieerd door vasodilatatie (bijv. verminderde pre- en postload). Gezien de uitdagingen voor het direct meten van de contractiliteit, zoals hierboven uitgelegd, bestudeert het onderzoek de algehele systolische en diastolische functie met behulp van echocardiografie. Dit beeldvormingsonderzoek is opgezet om de cardiale effecten van BMS-986231 beter te karakteriseren, evenals de relatieve effecten ervan op de systolische en diastolische functie, en om het te onderscheiden van bestaande intraveneuze vaatverwijdende behandelingen, door BMS-986231 te vergelijken met placebo en de referentieuatverwijder nitroglycerine (NTG).

Vaatverwijders, waaronder nitraten, kunnen worden toegevoegd aan intraveneuze diuretica bij bepaalde patiënten met acuut gedecompenseerd hartfalen. Over het algemeen worden vaatverwijders gebruikt bij patiënten met aanhoudende dyspneu en voldoende systolische bloeddruk om de vaatverwijdende effecten te compenseren. Nitraten werken doordat ze in vivo worden omgezet in stikstofmonoxide (NO), een krachtige, natuurlijke vaatverwijder, waarvan de functie verstoord is bij patiënten met hartfalen (HF). Van nitraten is systematisch aangetoond dat ze de vullingsdruk op de korte termijn verlagen. Het bewijs dat het gebruik ervan ondersteunt is echter duidelijk schaars en er is geen bewijs dat nitraten de resultaten verbeteren. Ondanks de beperkingen worden vaatverwijders, en met name NTG, gebruikt bij syndromen waarbij sprake is van acuut hartfalen.

Tegenwoordig is echocardiografie de meest gebruikte beeldvormingsmethode, vanwege de beschikbaarheid ervan in combinatie met het unieke vermogen om real-timebeelden te leveren van het kloppende hart. Het werd dé methode voor beeldvorming van het hart en een uitstekend middel om veranderingen in hartvolume, doorbloeding en wandbeweging te beoordelen. Deze ontwikkeling is te danken aan toenemende reproduceerbaarheid door standaardisering van de gebruikte methodiek, evenals technische vorderingen in de beoordeling van de linkerventrikelfunctie (LV-functie) aan de hand van beeldvorming van myocardmisvorming.

De populatie patiënten met chronisch hartfalen is voor dit onderzoek geselecteerd om zo veel mogelijk de belastingomstandigheden en achtergrondbehandelingen te standaardiseren, waarbij ook gezorgd wordt voor een goede echogeniciteit en nauwkeurige meting van van belang zijnde echocardiografische parameters. Hoewel directe transpositie van de resultaten naar acuut en subacuut hartfalen moet worden uitgevoerd met voorzichtigheid, biedt het belangrijke informatie over de onderscheidende eigenschappen van BMS-986231 op de systolische en diastolische LV-functie.

De resultaten van dit onderzoek zorgen derhalve voor verdere verduidelijking van de kenmerkende en onderscheidende effecten op het myocard van BMS-986231. Samen met een lopend fase 2b-onderzoek waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van BMS-986231 worden bestudeerd in een populatie patiënten met acuut gedecompenseerd hartfalen, helpt dit onderzoek bij het ontwerpen van

bevestigende fase 3-onderzoeken bij patiënten met acuut en subacuut hartfalen.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen

Primair

* Beoordelen van de effecten van BMS-986231 op de systolische functie van het linkerventrikel aan de hand van de slagvolume-index (SVI), beoordeeld door echocardiografie, in vergelijking met placebo.

Secundair

* Beoordelen van de effecten van BMS-986231 op de systolische functie van het linkerventrikel aan de hand van de slagvolume-index (SVI), beoordeeld door echocardiografie, in vergelijking met nitroglycerine (NTG).

* Beoordelen van de effecten van BMS-986231 op bepaalde andere systolische en diastolische indices van het linkerventrikel in vergelijking met placebo en NTG.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, placebo- en actief gecontroleerd, dubbelblind crossoveronderzoek naar continue, 5-urige, intraveneuze infusies van BMS-986231 bij patiënten met hartfalen en verminderde ejectiefractie (HFrEF). Het onderzoek is opgezet ter beoordeling van de effecten van BMS-986231 op systolische en diastolische parameters, gemeten met echocardiografie.

In dit onderzoek wordt een crossoveropzet gebruikt: iedere proefpersoon wordt blootgesteld aan elk van de 3 behandelingen in 3 behandelperioden (BMS-986231, NTG en placebo) waarbij één behandeling plaatsvindt per behandelperiode, waaronder de infusie van 5 uur, gevolgd door een uitwasperiode van ten minste 7 dagen, maar niet langer dan 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksdeelnemers worden gerandomiseerd om BMS-986231, NTG en placebo te krijgen in een van de 6 mogelijke volgorden. NTG, BMS-986231 en placebo worden toegediend als infuus van 5 uur volgens een opwaarts titratieschema, dat wordt bereikt door een toename van de infusiesnelheid. Alle drie behandelingen (NTG, BMS-986231 en placebo) hebben dezelfde snelheid. Deze is als volgt: 5 ml/uur gedurende 10 minuten, gevolgd door 10 ml/uur gedurende 10 minuten en vervolgens 20 ml/uur gedurende de rest van het infuus. De corresponderende doses van de actieve onderzoeksmiddelen zijn: > NTG: 20 µg/min gedurende 10 minuten, gevolgd door 40 µg/min gedurende 10 minuten, gevolgd door 80 µg/min gedurende de rest van het infuus van 5 uur; > BMS-986231: 3 µg/kg/min gedurende 10 minuten, gevolgd door 6 µg/kg/min gedurende 10 minuten, gevolgd door 12 µg/kg/min gedurende de rest van het infuus van 5 uur. In het geval van een afname van de systolische bloeddruk wordt een algoritme gebruikt om de infusie van het onderzoeksmiddel neerwaarts

te titreren/te onderbreken of te staken (zie rubriek 7.4 van het protocol).

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel, het vergelijkingsmiddel en de onderzoeksprocedures gaan gepaard met bepaalde risico's. Deze worden beschreven in het ICF.

Het onderzoeksmiddel, vergelijkingsmiddel en de studieprocedures en de combinatie hiervan, kunnen ook gepaard gaan met andere risico's die nog niet bekend zijn. Om carry over effecten te voorkomen zijn de verscheidene behandelingsdagen 1-4 weken van elkaar gescheiden.

In eerdere studies zijn er geen ernstige bijwerkingen gemeld. Gedurende de toediening van het infuus zullen de proefpersonen nauwlettend worden gevolgd en hun bloeddruk wordt op bepaalde tijdstippen gemeten. De snelheid van het infuus zal worden aangepast, of het infuus zal worden stopgezet, indien de proefpersonen symptomen van lage bloeddruk laten zien of indien de bloeddruk lager is dan bepaalde, vastgestelde, waarden.

Tevens mogen de proefpersonen tijdens het onderzoek, met uitzondering van de ochtenden tijdens de behandelingsdagen, hun huidige medicatie voortzetten.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Parc de l'Alliance - Avenue de Finlande 4
Braine-l'Alleud 1420
BE

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Parc de l'Alliance - Avenue de Finlande 4
Braine-l'Alleud 1420
BE

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)

- * Ondertekend toestemmingsformulier
- * Leeftijd 18 jaar (of leeftijd van meerderjarigheid) of ouder
- * Hartfalen met verminderde ejectiefractie (LVEF op echocardiogram van 40% of minder), zoals beoordeeld door het echocardiografische corelab
- * Stabiele behandeling volgens richtlijnen voor hartfalen (zou kunnen bestaan uit orale diuretica, ACE-remmers, ARB*s, ARN-remmers, MRA*s en *-blokkers indien verdragen), zonder dosiswijzigingen van deze geneesmiddelen in de afgelopen 2 weken
- * Screeningwaarden van NT-proBNP *125 pg/ml (15 pmol/l) of BNP *35 pg/ml (10 pmol/l)
- * Sinusritme aan het begin van de infusie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Lichaamsgewicht <45 kg of *140 kg
- * Echocardiografische visualisatievensters en beeldvorming van lage kwaliteit
- * Systolische bloeddruk (SBP) <110 mmHg bij screening of voor de randomisatie
- * Hartfrequentie <50 slagen per minuut (bpm) of >90 bpm bij screening of voor de randomisatie
- * Permanent atriumfibrilleren of atriale flutter, of atriumfibrilleren of atriale flutter voor de start van het infuus
- * Permanent gestimuleerd hartritme (d.m.v. VVI-, DDD- of BiV-pacing)
- * Steunhart (VAD) of harttransplantatie in het verleden
- * Primaire HF-etilogie die is toe te schrijven aan restrictieve/obstructieve cardiomyopathie, idiopathische hypertrofe of ongecorrigeerde ernstige klepaandoening zoals gedefinieerd aan de hand van AHA/ACC/ESC-criteria (Opmerking: een restrictief mitraal inflowpatroon is GEEN exclusie criterium)
- * Grote aneurysma*s in het linkerventrikel na MI
- * Intracardiale trombus
- * Eerder mitralisklepherstel, prothese van de mitralis- of aortaklep

- * Behandeling met een orale fosfodiësterase-5-remmer (PDE5-remmer), sildenafil, vardenafil of avanafil in de 24 uur voor het infuus met het onderzoeksmiddel, of behandeling met tadalafil in de 4 dagen voor het infuus met het onderzoeksmiddel
- * In het ziekenhuis opgenomen voor acuut gedecompenseerd hartfalen in de voorafgaande maand
- * In het ziekenhuis opgenomen met acuut coronair syndroom, coronaire revascularisatie of acuut myocardiinfarct gedurende de 90 dagen voorafgaand aan screening
- * Een geschiedenis van een cerebraal vasculair accident (CVA of beroerte) of van een transiënte ischemische aanval (TIA) gedurende de 90 dagen voorafgaand aan screening
- * Symptomen van hartfalen van NYHA-klasse IV
- * Behandeling met intraveneuze inotrope therapie (dobutamine, milrinon, leveosimendan) in de voorafgaande maand of geplande behandeling in de komende 3 maanden
- * Huidige behandeling met chronische orale, transdermale of sublinguale nitraten, behalve naar het oordeel van de onderzoeker en behandelend arts, nitraten kunnen tijdelijk worden onderbroken. In dat geval is een onderbreking van 3 dagen vereist, voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel.
- * Eerdere solide-orgaantransplantatie
- * Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <15 ml/min/1,73 m²
- * Persisterende afwijkende serumelektrolyten die in de periode tussen screening en de start van het infuus met het onderzoeksmiddel niet hersteld zijn, zoals gedefinieerd door een of meer van de volgende waarden:
 - o een natrium (Na⁺)-concentratie van <130 of >145 mEq/l (mmol/l)
 - o een kalium (K⁺)-concentratie van <3,5 of >5,5 mEq/l (mmol/l)
- * Ernstige anemie, zoals gedocumenteerd door een hemoglobinegehalte <9 g/dl (<5,59 mmol/l)
- * Leverziekte gedefinieerd als geschiedenis van cirrose met bewijs van portale hypertensie zoals spataderen of encefalopathie of totale bilirubine >3 mg/dl (>51 µmol/l) of aanzienlijke verhoging van leverenzymen (ASAT, ALAT >3 keer de bovengrens van normaal)
- * Beschouwd als klinisch onstabiel voor welke aandoening dan ook
- * Ernstige niet-cardiovasculaire comorbiditeit waarbij de levensverwachting van de proefpersoon <3 maanden is; Andere exclusiecriteria
 - a) gevangenen of deelnemers die onvrijwillig zijn gevangengezet (nb: onder specifieke omstandigheden kan een persoon die is gevangen genomen, worden toegestaan worden door te gaan als deelnemer. Strikte voorwaarden zijn van toepassing en Bristol-Myers Squibb moet hiervoor toestemming geven.
 - b) Deelnemers die gedwongen zijn opgenomen voor behandeling van een psychiatrische of lichamelijke (bv infectieziekten) aandoening
 - c) Deelnemers in een onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel, binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (als dat langer is) voorafgaand aan randomisatie.
 - d) Eerdere deelname aan en behandeling in een studie waarbij gebruik wordt gemaakt van BMS-986231, CXL-1427 of CXL 1020
 - e) Consumptie van alcoholische dranken binnen 6 uur voorafgaand aan randomisatie.
 - f) Lage kwaliteit van de echografische visualisatie en beeldvorming
 - g) Lichaamsgewicht < 45 kg of > 140 kg
 - h) Bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor het IV echografie contractmiddel, in het geval dat er contrastmiddel wordt gebruikt voor de echo.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-06-2018
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HNO (NITROXYL) PRODRUG
Generieke naam:	BMS-986231
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	kaliumacetaat
Generieke naam:	kaliumacetaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Solinitrina
Generieke naam:	Nitroglycerine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2019
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	EUCTR2016-003586-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03357731
CCMO	NL64906.042.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-04-2019

Datum resultaten gemeld: 10-06-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

22-05-2020