

Fase I, Gerandomiseerd, Dubbel Blind, placebo Gecontroleerde, Enkel en Meervoudig Toenemende Dosis Studie voor de Evaluatie van de Veiligheid, Verdraagbaarheid, Farmacokinetiek en Farmacodynamiek van AMG 986 in Gezonde Proefpersonen en Hartfalen Patiënten

Gepubliceerd: 01-11-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere, oplopende orale (PO) doses AMG 986 bij patiënten met hartfalen (deel C).* Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van AMG 986 na IV-infusie en orale toediening bij patiënten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46755

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20150183

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Hartfalen, hartinsufficiëntie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculair, hartfalen, onderzoeken, Patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen bij proefpersonen.

* Incidentie bij proefpersonen van klinisch significante wijzigingen in de resultaten van lichamelijke onderzoeken, lichaamsfuncties, laboratoriumveiligheidstests en elektrocardiogrammen (ecg*s).

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische parameters van AMG 986, waaronder, maar niet beperkt tot maximale geobserveerde concentratie (C_{max}), de tijd van maximale geobserveerde concentratie (T_{max}), oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) en orale biologische beschikbaarheid.

* Veranderingen in de loop van de tijd ten opzichte van baseline in echocardiografische parameters van systolische en diastolische functies van het linkerventrikel (linkerventrieklejectiefractie, fractieverkorting, slagvolume, wandverdikking, eindsystolische en einddiastolische volumes en indexen, septale en laterale e*, E/A-verhouding, E/e*-verhouding, vertragingstijd van de E-golf, volume-index van het linkeratrium) bij patiënten met hartfalen, evenals

veranderingen in ventriculo-arteriële koppeling en algehele belasting bij patiënten met hartfalen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AMG 986 is een nieuwe klein-moleculaire agonist voor de apelin-receptor (APJ) die zich bindt aan de APJ-receptor en die activeert om de hartfunctie te verbeteren door de contractie en relaxatie van het hart te vergroten, de cardiale reserve te verbeteren en systemische vaatweerstand te verlagen, zonder significante gevolgen voor de hartfrequentie en het myocardiale zuurstofverbruik. AMG 986 wordt ontwikkeld als een mogelijke behandeling voor hartfalen

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere, oplopende orale (PO) doses AMG 986 bij patiënten met hartfalen (deel C).

* Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van AMG 986 na IV-infusie en orale toediening bij patiënten met hartfalen.

* Het karakteriseren van de farmacodynamische (PD) effecten van AMG 986 bij patiënten met hartfalen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek met oplopende doses op één dag (single day ascending dose, SDAD) (deel A), een onderzoek met oplopende doses tijdens meerdere dagen (multiple daily ascending dose, MDAD) (deel B) bij gezonde proefpersonen en een MDAD-onderzoek (deel C) bij patiënten met hartfalen. In deel A en B van het onderzoek krijgen gezonde vrijwilligers AMG 986 via continue IV-infusie of oraal toegediend in nuchtere toestand. IV-infusies worden onderverdeeld in een initiële oplaaddosis (LD) gedurende het eerste uur, onmiddellijk gevolgd door een onderhoudsdosis (MD). In deel C van het onderzoek krijgen patiënten met hartfalen en ofwel gereduceerde (HFrEF) of behouden (HFpEF) ejectiefractie gedurende 21 dagen het onderzoeksmiddel als MDAD eenmaal daags oraal toegediend.

Alle beschikbare veiligheids- en laboratoriumgegevens zullen ongeblindeerd worden beoordeeld door de leden van de Dose Level Review Meeting (DLRM) voorafgaand aan de eerste dosistoediening van het onderzoeksmiddel met de hogere dosissterkte. In deel A van het onderzoek zijn PK-beoordelingen onderdeel van elke DLRM. In deel B en C van het onderzoek worden tevens

lichaamsfuncties en alle beschikbare PK- en PD-gegevens beoordeeld in de DLRM. Alle cohorten in deel B worden na elkaar ingeschreven na beoordeling van de veiligheidsinformatie van de vorige dosissterkte. Beide cohorten in deel C (HFrEF-cohort en HFpEF-cohort) worden gelijktijdig ingeschreven na afronding van deel B van het onderzoek.

Op basis van de resulterende veiligheids- en verdraagbaarheidsinformatie en na beoordeling door de hoofdonderzoeker (PI), de Medical Monitor en de Global Safety Officer (DLRM-leden) kunnen cohorten worden verwijderd of kunnen er extra cohorten worden toegevoegd. Het aantal proefpersonen binnen elk cohort kan ook worden verhoogd of verlaagd, op basis van de beslissing van de DLRM. De toe te dienen doses binnen elk cohort kunnen hoger of lager zijn dan de laatste dosis. Dosering bij proefpersonen mag niet hoger zijn dan de hoogste geplande IV- en PO-cohorten.

NB Nederland zal alleen deelnemen aan deel C van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

bloedafnames, echografie, ECG

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico*s in verband met het onderzoeksmiddel in dit onderzoek worden beschreven in sectie 2 van het protocol en in de patienten informatie brief/ toestemmingsformulier. Er zijn risico*s in verband met de procedures; deze worden beschreven in sectie 7 van het protocol en in het patienten informatie brief/ toestemmingsformulier. Bloedafnames zijn de meest invasieve handelingen die wordt uitgevoerd tijdens dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061 Minervum 7061
4800DH Breda 4800DH Breda
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061 Minervum 7061
4800DH Breda 4800DH Breda

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)

Criteria voor HFrEF- Patiënten tussen de 18 en 85 jaar oud met stabiel chronisch hartfalen van NYHA-klasse II of III in sinusritme bij optimale therapie en een linkerventrieklejectiefractie van $< 40\%$ en een NT-proBNP-niveau van > 250 pg/ml.

* Criteria voor HFpEF- Patiënten tussen de 18 en 85 jaar oud met stabiel chronisch hartfalen van NYHA-klasse II of III in sinusritme bij optimale standaardbehandeling met een linkerventrieklejectiefractie van $< 50\%$ en een NT-proBNP-niveau van > 250 pg/ml.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

*Hartfrequentie ≥ 100 slagen per minuut na 5 minuten rust of een onbehandelde symptomatische bradyaritmie binnen 1 maand voorafgaand aan inschrijving.

*Ernstige ongecorrigeerde hartklepaandoening of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, actieve myocarditis, constrictieve pericarditis of een klinisch significante aangeboren hartaandoening.

*Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) in de screeningsperiode van minder dan 30 ml/min/1,73m², berekend met behulp van de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-formule.

*Voor proefpersonen in deel C van het onderzoek: *Systolische bloeddruk > 160 mm Hg of < 100 mm Hg, of diastolische bloeddruk > 110 mm Hg of < 60 mm Hg, beoordeeld op 2 afzonderlijke momenten voorafgaand aan inschrijving.

*Voor proefpersonen in deel C van het onderzoek: Troponine-I $> \text{ULN}$ indien er tevens aanwijzingen zijn van een acuut cardiovasculair voorval.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-11-2018
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMG 986
Generieke naam:	AMG 986

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2017-002940-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03276728
CCMO	NL63274.100.17