

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd fase 2-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van Dutogliptine in combinatie met Filgrastim bij vroeg herstel na myocard infarct

Gepubliceerd: 25-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Dutogliptine in combinatie met Filgrastim bij proefpersonen met STEMI, vergeleken met placebo
Secundaire doelstellingen Het evalueren van de preliminaire werkzaamheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48797

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REC-DUT-002

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

'hartaanval', 'myocard infarct'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: RECARDIO Inc.

Overige ondersteuning: RECARDIO Inc. (sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatie therapie, Herstellend, Myocardinfarct, Stamcel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten:

Veiligheidseindpunten omvatten het rapporteren van AE*s en ernstige AE*s (SAE*s), klinische laboratoriumtesten, ECG*s, vitale functies en lichamelijke onderzoeken.

Primaire Werkzaamheidseindpunten:

Verandering vanaf baseline tot dag 90 (maand 3) in de volgende hartfunctieparameters, zoals bepaald door centrale, geblindeerde beoordeling van cMRI:

- Linker ventrikelejectiefractie (LVEF)
- Linkerventrikel-eindsystolisch volume (LVESV; absoluut en geïndexeerd)
- Linkerventrikel-einddiastolisch volume (LVEDV; absoluut en geïndexeerd)
- Infarctgrootte
- Linkerventrikelmassa (absoluut en geïndexeerd)
- Regionale wandbeweging

Secundaire uitkomstmaten

secundaire Werkzaamheidseindpunten:

- Individuele klinische eindpunten, met inbegrip van recidiverend niet-fataal MI, niet-fatale beroerte, overlijden door welke oorzaak dan ook, cardiovasculair (CV) overlijden (overlijden als gevolg van acuut MI, chronisch hartfalen [CHF], beroerte of plotselinge hartdood), stenttrombose of CHF-ziekenhuisopname.
- Gecombineerde klinische eindpunten, met inbegrip van grote ongewenste cardiale voorvallen, gedefinieerd als niet-fataal MI, niet-fatale beroerte, CV-overlijden, stenttrombose en CHF-ziekenhuisopname
- Tijd tot cardiovasculair voorval, zoals gedefinieerd door de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van recidiverend niet-fataal MI, niet-fatale beroerte, overlijden door welke oorzaak dan ook, stenttrombose en CHF-ziekenhuisopname

Verkennde eindpunten:

Verandering ten opzichte van baseline in plasmabiomarkers, NT-proBNP en *high sensitivity* troponine.

FK/FD-eindpunten (in geselecteerde centra):

- Profielen van Dutogliptineconcentratie in plasma (FK)
- Dalspiegelconcentraties van Dutogliptine
- Maximale concentratie in plasma (C_{max})
- Tijd overeenkomend met C_{max}
- Gebied onder de geneesmiddelconcentratie-tijd-kromme
- Er kunnen ook aanvullende parameters worden bepaald (distributievolume,

klaring en terminale halfwaardetijd)

DPP4-activiteit in plasma (FD)

- Maximaal effect op DPP4-activiteit in plasma (Emax)
- Dalactiviteit van DPP4 in plasma

Verandering ten opzichte van baseline in SDF-1*-spiegels in plasma.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pre-klinische studies hebben aangetoond dat op G-CSF gebaseerde stamcelmobilisatie in combinatie met genetisch of farmaceutisch onderzoek CD26 / DPP4-remming na acuut MI resulteert in verbeterde cardiologische homing van stamcellen, verbeterde hartfunctie en toegenomen overleving. Bij muizen, een combinatie van genetische en farmacologische remming van DPP4 met G-CSF-gemedieerde stamcelmobilisatie na MI leidde tot (1) verminderde myocardiale DPP4-activiteit, (2) verhoogde homoring van het myocard van circulerende CXCR-4 + stamcellen, (3) verminderde remodeling van het hart en (4) verbeterd hart functie en overleving [Zaruba, 2009; Theiss, 2013; Nix2016].

In een fase 1-onderzoek met gezonde vrijwilligers werd dutogliptine toegediend als enkelvoudige en meervoudige dagelijkse SC-doses variërend van 30 tot en met 120 mg. Remming van plasma DPP4 nam in duur toe met toenemende dosis. Volledige (*80%) remming kan dat echter niet zijn bereikt gedurende 24 uur met dagelijkse doses tot 120 mg. Aanhoudende remming bleef 8-12 uur na een enkele 60 mg dosis, daarom tweemaal daags 60 mg dosering is geselecteerd als de actieve dosis voor deze studie. Eens dagelijkse doses tot 120 mg werden goed verdragen in de fase 1-studie.

De huidige studie zal de veiligheid en werkzaamheid van dutogliptine toegediend in combinatie met filgrastim vergeleken met placebo bij personen met ST-elevatie myocardiinfarct (STEMI) die met succes opnieuw gevasculariseerd worden na percutane coronaire interventie (PCI) en stentimplantatie.

Doel van het onderzoek

- 4 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd fase 2-onderzoek naar de ... 2-05-2025

Primaire doelstelling

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Dutogliptine in combinatie met Filgrastim bij proefpersonen met STEMI, vergeleken met placebo

Secundaire doelstellingen

Het evalueren van de preliminaire werkzaamheid van dutogliptine in combinatie met filgrastim bij proefpersonen met STEMI, vergeleken met placebo

Het bepalen van de farmacokinetiek (FK) van Dutogliptine in een subgroep van de onderzoekspopulatie

Het vaststellen van de farmacodynamiek (FD) van Dutogliptine (activiteit van dipeptidylpeptidase-IV (DPP4) in plasma) in een subgroep van de onderzoekspopulatie

Verkennde doelstellingen

Het onderzoeken van de effecten van Dutogliptine in combinatie met Filgrastim op:

Verandering ten opzichte van baseline in spiegels van *stromal cell-derived factor* (SDF) 1* in plasma

Verandering ten opzichte van baseline in plasma biomarkers, NT-proBNP (N-terminal pro-btype natriuretic peptide) en *high sensitivity* troponine

Opmerking: Dit is een internationale studie die zowel in de VS als in Europa wordt uitgevoerd. Naast de doelen die worden geevalueerd in zowel Europa als de VS, zal de PK/PD data alleen in de VS verzameld worden. Echter, al wordt de PK/PD data niet in EU verzameld, dit blijft toch een deel van het studie ontwerp en dus beschreven in het protocol. Omdat de studie als geheel moet worden gezien, kan de informatie verzameld in de VS niet achterwege blijven bij het schrijven van het protocol voor waar ook de andere landen bij betrokken zijn.

Onderzoeksopzet

Onderzoek REC-DUT-002 is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek voor het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en preliminaire werkzaamheid van Dutogliptine toegediend in combinatie met Filgrastim bij proefpersonen met STEMI na PCI en stentimplantatie. 140 evalueerbare proefpersonen worden in dit onderzoek gerandomiseerd om te komen tot 110 proefpersonen die het onderzoek voltooien.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dutogliptine 60 mg, toegediend via tweemaal daagse subcutane (s.c.) injectie gedurende 14 dagen in combinatie met een vaste standaarddosis filgrastim (10 >g/ kg) dagelijks s.c. toegediend gedurende 5 dagen

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen worden zo snel mogelijk bij ziekenhuisopname gescreend op geschiktheid voor behandeling van STEMI. Geschikte proefpersonen hebben lokale standaardzorg gekregen, waaronder PCI en stentimplantatie (niet-gecoat metaal of geneesmiddel afgevend). De toelaatbare tijd tussen begin van STEMI-symptomen en stentimplantatie is >2 en <24 uur.

Geschiktheid voor randomisatie in het onderzoek wordt stapsgewijs geëvalueerd. Het wordt aanbevolen dat medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en laboratoriumscreening voor de veiligheid worden voltooid voorafgaand aan het uitvoeren van de hartechografie (cECHO). Proefpersonen die niet aan alle geschiktheidscriteria voldoen, worden als ongeschikt beschouwd en worden niet gerandomiseerd.

Geschikte proefpersonen worden in een 1:1-verhouding gerandomiseerd voor behandeling met tweemaal daagse s.c. injecties van 60 mg Dutogliptine gedurende 14 dagen in combinatie met 10 *g/kg Filgrastim gedurende 5 dagen of overeenkomstige Dutogliptine-placebo gedurende 14 dagen in combinatie met overeenkomstige Filgrastim-placebo gedurende 5 dagen. Binnen 36 uur na stentimplantatie moeten proefpersonen gerandomiseerd worden en moet de onderzoeksbehandeling ingesteld zijn..De onderzoeksbehandeling wordt tijdens het bezoek op dag 1 door het lokale ziekenhuispersoneel subcutaan. aan proefpersonen toegediend. De proefpersoon zal in het ziekenhuis opgenomen blijven. Na ontslag wordt een voldoende voorraad van het onderzoeksgeneesmiddelen (IMP*s - investigational medicinal products), om alle toedieningen te voltooien, verstrekt aan de thuiszorg die alle resterende doses thuis aan de proefpersoon zal toedienen. De thuiszorg zal eveneens geblindeerd zijn voor toewijzing van de onderzoeksgeneesmiddelen.

Veiligheidsbeoordelingen worden uitgevoerd op dag 1 (baseline), dag 3 of dag van ontslag als die vóór dag 3 is, dag 15 en dag 90 (maand 3). Veiligheidsbeoordelingen omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies en een beoordeling van bijwerkingen (AE*s - adverse events) op elk tijdstip.

Een onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) zal na voltooiing van dag 90 de eerste 30 proefpersonen de onderzoeksgegevens beoordelen en evalueren of het gepast is om het onderzoek volgens het protocol voort te zetten. De DSMB kan de sponsor aanbevelen de uitvoering van het onderzoek te veranderen om de veiligheid van proefpersonen te garanderen. De DSMB zal minstens twee keer per jaar bijeenkomen om de onderzoeksgegevens te beoordelen en veiligheidsaanbevelingen aan de sponsor te doen.

Werkzaamheidsbeoordelingen worden binnen 72 uur na PCI (baseline) en op dag 90

uitgevoerd. Werkzaamheidsbeoordelingen omvatten een evaluatie van hartfunctieparameters, zoals bepaald door magnetische-resonantiebeeldvorming van het hart (cMRI) en individuele en gecombineerde klinische eindpunten.

Elektrocardiogrammen (ECG), klinische laboratoriumtesten en verkennende beoordelingen worden op geselecteerde tijdstippen uitgevoerd. Verkennende beoordelingen omvatten veranderingen in biomarkerconcentraties en in geselecteerde centra, een evaluatie van Dutogliptineconcentraties in plasma (FK) en farmacodynamische (FD) veranderingen (DPP4 en SDF-1*).

De patient zal alleen terugkomen naar het ziekenhuis voor de studie voor de D15 en D90 visite.

Er is geen garantie dat de patient zal profiteren van deze studie en dat deelname aan deze studie de gezondheid zal verbeteren. Informatie van deze studie zal de artsen helpen meer te weten over Dutogliptin en de regeneratieve behandeling van de conditie van de patient.

Wat zijn de risico's?

Er zijn mogelijke risico, nadelen en ongerief met elke klinische studie: risico van testen en procedures (meer testen en procedures, studie visites kan meer tijd in beslag nemen), bloed testen (pijn bij de insteekplaats van de naald en er zijn kleine risico's van blauwe plekken of infectie bij de insteekplaats, duizeligheid, maagklachten en flauwvallen), reactie op de injectie insteekplaats (uitslag, pijn/gevoeligheid, blaarvorming of zweren), ECG risico's (huidirritaties van de ECG-electroden, pijn wanneer de elektroden worden verwijderd), MRI Scan (claustrofobie, luidruchtigheid), bijwerkingen van Filgrastim (milde tot redelijke pijn in de botten, allergische reacties en kan invloed hebben op de zwangerschap), bijwerkingen van Dutogliptin (hoofdpijn, maagklachten, diarree, winderigheid, active darmen, misselijkheid en duizeligheid)

Dit is de eerste studie waar de medicatie via injectie toegediend gaat worden en aan patienten die hart falen hebben gehad, gevolgd door het plaatsen van een stent. Er kunnen meerdere risico's zijn die op dit moment nog niet bekend zijn. Verder is de veiligheid van Dutogliptine gedurende een zwangerschap en tijdens borstvoeding niet bekend als mede het effect van Dutogliptine en Filgrastim op het sperma.

Contactpersonen

Publiek

RECARDIO Inc.

1 Market Street Spear Tower, 36th
San Francisco CA 94105
US

Wetenschappelijk

RECARDIO Inc.

1 Market Street Spear Tower, 36th
San Francisco CA 94105
US

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. Man of vrouw 18 tot 85 jaar oud (18 tot 85 jaar oud en voor het bereiken van 86 jaar op het moment van ondertekening van het ICF).
2. Gewicht <96 kg (212 lb)
3. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven, met inbegrip van het ondertekenen en dateren van het ICF.
4. Diagnose van STEMI (gedefinieerd als nieuwe ST-segmentstijging op het J-punt bij minstens 2 continue afleidingen van >2 mm [0,2 mV] bij mannen of >1,5 mm [0,1 mV] bij vrouwen in afleidingen V2 en V3 OF >1 mm in andere aanliggende precordiale afleidingen of de

extremiteitsafleidingen [voor zowel mannen als vrouwen]) met PCI (niet-gecoate metalen of geneesmiddelaafgeevende stent) en TMI 2 of TMI 3 flow grade (Thrombolysis in Myocardial

Infarction) tot 24 uur na begin van de symptomen (tot de tijd van de eerste balloninflatie).

5. Linker ventrikelejectiefractie (LVEF) $\geq 45\%$ verkregen middels cECHO uitgevoerd binnen 36 uur na stentplaatsing.

6. Krijgen van standaard medische therapie voor behandeling na myocardiinfarct (MI), volgens lokale procedures en naar inzicht van de hoofdonderzoeker.

7. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve serumzwangerschapstest bij screening hebben en ook een negatieve urinezwangerschapstest voorafgaand aan de eerste dosis IMP, tenzij dit op grond van nationale wetgeving anders is geregeld.

8. Seksueel actieve vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden (d.w.z. vrouwen die niet postmenopauzaal zijn of die geen bilaterale oöforectomie, hysterectomie of tubaligatie hebben ondergaan) en alle mannelijke proefpersonen (die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn middels vasectomie) moeten instemmen met het gebruik van doeltreffende anticonceptie gedurende de behandeling en gedurende 4 weken na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder MI voorafgaand aan screening.
2. Complex klinisch verloop rond of na MI, met inbegrip van aritmie, cardiogene shock, longoedeem waarvoor beademingsapparatuur nodig was of noodzaak voor vaatvernauwende geneesmiddelen.
3. Significante eerdere cardiomyopathie met bekende LVEF $\geq 45\%$ of matige tot ernstige mitralisof aortaklepaandoening.
4. Amyloïdose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, restrictieve cardiomyopathie of constrictieve pericarditis.
5. Bestaand harttransplantie.
6. Ventrikel tachycardie of -fibrillatie die geen verband houdt met een acute ischemische aanval.
7. Niet onder controle gebrachte hypertensie (systolisch >180 mmHg of diastolisch >120 mmHg).

8. Behandeling met een DPP4-remmer (bijv. alogliptine, linagliptine, vildagliptine, saxagliptine, sitagliptine) of geneesmiddel met granulocytkoloniestimulerende factor (bijv. filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim) binnen 4 maanden voorafgaand aan randomisatie.
9. Contra-indicatie voor behandeling met Filgrastim, met inbegrip van bekende allergie voor Filgrastim of ander G-CSF-geneesmiddelen.
10. Anemie gedefinieerd als hemoglobine <9 g/dl voorafgaand aan randomisatie.
11. Trombocytose (bloedplaatjes >500 k/ul).
12. Bekende positieve serologie voor hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntie virus, elke andere indicatie van een leveraandoening of verwonding.
13. Alanineaminotransferase >3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) en bilirubine (TBL)>2x ULN, of INR >1.5 voorafgaand aan randomisatie, volgens lokale laboratoriumbepalingen, en/of enige aanwijzing van een leveraandoening of verwonding. Als ALT is tussen >3 en 8 x ULN, en aan alle andere toelatingscriteria is voldaan, kan de test binnen het tijdsvenster voor de Randomisering worden herhaald.
14. Voorgeschiedenis van cirrose en Child-Pugh-score B of C.
15. Huidige lichaamstemperatuurs hoger dan 38,6 C of recente systemische infectie binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie.
16. Contra-indicatie voor cMRI-procedure, met inbegrip van eerdere plaatsing van implanteerbare cardioverter-defibrillator, bekende reactie op gadolinium, claustrofobie, niet-MRI-compatibel, cochleair implantaat, morbide obesitas of aanwezigheid van ferromagnetisch materiaal zoals shunts, granaatscherven, penisprothese of knik of kronkel in een bloedvat.
17. Vrouwen die zwanger zijn, van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding geven
18. Auto-immuunziekte waarvoor immunosuppressieve therapie of chronische steroïdebehandeling met >5 mg/dag prednisolon of gelijkwaardig nodig is.
19. Significante nierfunctiestoornis, gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratie<45 ml/min/1,73 m², gebruikmakend van de vergelijking van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.
20. Actief neoplasma waarvoor chirurgie, chemotherapie of bestraling nodig was binnen de voorafgaande 12 maanden (proefpersonen met een voorgeschiedenis van maligniteit die curatieve resectie hebben ondergaan of anderszins geen behandeling nodig hadden gedurende minstens 12 maanden voorafgaand aan de screening zonder waarneembaar recidief, zijn

toegestaan).

21. Maligne hematologische ziekte, d.w.z. chronische myeloïde leukemie of myelodysplastisch syndroom.

22. Voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident of transiënte ischemische aanval in de afgelopen 6 maanden.

23. Voorgeschiedenis van longontsteking in de afgelopen 4 weken

24. Voorgeschiedenis van een significante medische of psychische stoornis die de proefpersoon naar oordeel van de onderzoeker ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek.

25. Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen of vijf halfwaardetijden

(afhankelijk van welke langer is) of behandeling met een biologisch onderzoeksgeneesmiddel

binnen 6 weken voorafgaand aan randomisatie.

26. Deelname aan een ander, gelijktijdig klinisch onderzoek met een therapeutische interventie

(deelname aan observationele onderzoeken en/of registratieonderzoeken is toegestaan).

27. Niet in staat of niet bereid zijn de voorschriften van het onderzoek na te leven.

28. Proefpersoon en/of een naast familielid is werknemer van de onderzoekslocatie die direct is

betrokken bij dit onderzoek, de sponsor of de contract research organisatie.

29. Wordt door de onderzoeker om welke andere reden dan ook beschouwd als ongeschikt om deel te nemen aan het onderzoek.

30. Personen die in een instelling zijn opgenomen als gevolg van een administratief of rechterlijk

bevel, of personen die soldaten zijn.

31. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

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:	17-02-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dutogliptin
Generieke naam:	Dutogliptin tartrate
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neupogen
Generieke naam:	Neupogen
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2018-000916-75-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03486080
CCMO	NL65070.068.18