

Een gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd, placebo-gecontroleerd, enkelvoudig en meervoudig oplopend dosisonderzoek om de veiligheid, tolerantie, farmacokinetiek en farmacodynamiek van BMS-986224 te evalueren bij gezonde personen en patiënten met chronische hartfalen

Gepubliceerd: 05-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS-986224 is als het aan zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met chronische hartfalen wordt gegeven. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre BMS-986224 door het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48858

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMS-986224 SAD MAD studie

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

chronisch hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Britsol-Myers Squibb International Corporation

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-986224, MAD, SAD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A:

Het hoofddoel van deze studie is om de veiligheid en de tolerantie van enkele orale doseringen van BMS-986224 bij gezonde personen te beoordelen.

Deel B:

Om de veiligheid en tolerantie van meerdere orale doseringen van BMS-986224 bij gezonde proefpersonen (waaronder Japanse vrijwilligers) te beoordelen.

Deel C:

Om de veiligheid en tolerantie van meerdere orale doseringen BMS-986224 bij patiënten met chronische hartfalen te beoordelen.

Secundaire uitkomstmaten

Deel A:

- Het beoordelen van de eenmalige dosis PK van oraal toegediend BMS-986224 en primaire metaboliet, BMT-328934, bij gezonde proefpersonen.

- Het effect van voedsel op BMS-986224 PK beoordelen na een enkele dosis van

het geneesmiddel in capsule (DIC) formulering.

- Het effect van een sterke CYP3A4-remmer (itraconazol) op de enkele dosis PK van BMS-986224 bij gezonde proefpersonen beoordelen.
- Om de farmacodynamische (PD) effecten van eenmalige doses BMS-986224 bij gezonde proefpersonen te beoordelen, zoals gemeten door middel van cardiale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) (inclusief EF, Left Ventricular Stroke Volume [LVSV], End Diastolic Volume [EDV], End Systolic Volume [ESV], LV massa, Cardiac Output [CO] en Cardiac Index [CI]).

Deel B:

Om de PK van BMS-986224 en BMT-328934 te evalueren na meerdere orale doses BMS-986224 bij gezonde proefpersonen (waaronder Japanse vrijwilligers).

Deel C:

- De PK van BMS-986224 en BMT-328934 beoordelen na meerdere orale doses BMS-986224 bij patiënten met chronische hartfalen.
- Om de PD-effecten van enkelvoudige en meervoudige doses BMS-986224 bij patiënten met chronische hartfalen te beoordelen, zoals gemeten door cardiale MRI (inclusief EF, LVSV, EDV, ESV, LV massa, CO en CI).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BMS-986224 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van hartfalen. Bij hartfalen is het hart niet goed in staat om

voldoende bloed en zuurstof naar de organen in het lichaam te pompen. Kenmerken en symptomen kunnen zijn kortademigheid, vermoeidheid, een beperkte lichamelijke inspanning en opzwellen van de benen. BMS 986224 bindt aan een eiwit dat humaan apelin receptor wordt genoemd, welke voorkomt in het hart. Binding van BMS-986224 aan deze apelin receptor brengt een reeks aan signaaleffecten op gang in het menselijk hart welke zou kunnen leiden tot een verbeterde samentrekking van de hartspiercellen en lichte verwijding van de bloedvaten. Bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met hartfalen is aangetoond dat een kortdurende intraveneuze toediening van een middel met een vergelijkbaar effect op de apelin receptor als BMS-986224 leidt tot een verbeterde pompfunctie.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS-986224 is als het aan zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met chronische hartfalen wordt gegeven.

Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre BMS-986224 door het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt naar het effect van BMS-986224 op het lichaam gekeken (dit wordt farmacodynamiek genoemd).

Onderzoeksopzet

Deel A:

Voor Groep A-1, A-2, A-4, A-5 en A-6 bestaat het eigenlijke onderzoek uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 5 van het onderzoek.

Voor Groep A-3 bestaat het eigenlijke onderzoek uit 2 periodes waarin de vrijwilliger gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

In elke periode is Dag 1 de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. In elke periode verlaat de vrijwilliger het onderzoekscentrum op Dag 5 van het onderzoek.

Voor Groep A-7 bestaat het eigenlijke onderzoek uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 20 dagen (19 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 19 van het onderzoek.

Voor Groep A-8 bestaat het eigenlijke onderzoek uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 13 dagen (12 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 12 van het onderzoek.

Voor Groep A-PD1, A-PD2 en A-PD3 bestaat het eigenlijke onderzoek uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 10:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 5 van het onderzoek.

Deel B:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 19 dagen (18 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen (locatie UMCG) zult verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 18 van het onderzoek.

Groep B5:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 10 dagen (9 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen (locatie Martini ziekenhuis) zult verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 9 van het onderzoek.

Deel C:

In elke periode is Dag 1 de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. In elke periode verlaat de vrijwilliger het onderzoekscentrum op Dag 2. De vrijwilliger wordt gevraagd om op Dag 4, 7 en 10 van Periode 1 een kort bezoek te brengen aan het onderzoekscentrum.

De vrijwilliger krijgt BMS-986224 of placebo als capsules via de mond met 240 milliliter (mL) (kraan-) water.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: De planning van het onderzoek is als volgt: Groep Dag Behandeling Toedieningsvorm Conditie Hoe vaak A-1 1 BMS-986224 1 mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-2 1 BMS-986224 5 mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-3 1 BMS-986224 15 mg of placebo capsule nuchter éénmalig 8 BMS-986224 15 mg of placebo capsule met ontbijt A-4 1 BMS-986224 45 mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-5 1 BMS-986224 90 mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-6* 1 BMS-986224 XX mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-PD1 1 BMS-986224 15 mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-PD2 1 BMS-986224 90 mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-PD3* 1 BMS-986224 XX mg of placebo capsule nuchter éénmalig A-7 1 BMS-986224 3 mg capsule nuchter éénmalig 8,9,10 itraconazol 200 mg capsule nuchter of met ontbijt éénmaal per dag 11 BMS-986224 3 mg en itraconazol 200 mg capsules nuchter éénmalig 12-15 itraconazol 200 mg capsule nuchter of met ontbijt éénmaal per dag A-8* 1 BMS-986224 15 mg capsule nuchter éénmalig 8 BMS-986224 15 mg capsule nuchter éénmalig *) Groep A-6, PD3 en A-8 zijn optioneel; de dosis voor deze groepen zal op basis van de resultaten van de voorgaande groep(en) worden bepaald en zullen niet hoger zijn dan 90 mg. Op basis van de resultaten uit de vorige groepen kan de dosis in de andere groepen worden verlaagd of herhaald. Deel B: De planning van het onderzoek is als volgt: Groep Dag Behandeling Toedieningsvorm Conditie Hoe vaak B-1 1-14 BMS-986224 3 mg of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* B-2 1-14 BMS-986224 10 mg of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* B-3 1-14 BMS-986224 30 mg of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* B-4 1-14 BMS-986224 90 mg of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* B-5 1-14 BMS-986224 90 mg of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* B-J1 1-14 BMS-986224 10 mg of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* B-J2 1-14 BMS-986224 30 mg of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* B-J3 1-14 BMS-986224 XX mg* of placebo capsule nuchter éénmaal per dag* **) De dosis in deze groep wordt bepaald op basis van de resultaten uit de vorige groepen. Op basis van de resultaten van Deel A van het onderzoek, wordt besloten of het onderzoeksmiddel éénmaal daags, tweemaal daags of driemaal daags wordt toegediend. Indien de dosering vaker zal zijn dan éénmaal daags, dan wordt op Dag 1 en 14 alleen een enkelvoudige dosis in de ochtend gegeven. Deel C: De planning van het onderzoek is als volgt: Groep Dag Behandeling Toedieningsvorm Conditie Hoe vaak C-1 1-14 BMS-986224 15 mg of placebo capsule nuchter of met ontbijt éénmaal per dag* C-2 1-14 BMS-986224 90 mg of placebo capsule nuchter of met ontbijt éénmaal per dag C-3 1-14 BMS-986224 XX mg* capsule nuchter of met ontbijt éénmaal per dag *) De dosis in deze groep wordt bepaald op basis van de resultaten uit de vorige groepen. Op basis van de resultaten van Deel A van het onderzoek, wordt besloten of het onderzoeksmiddel éénmaal daags, tweemaal daags of driemaal daags wordt toegediend. Indien de dosering vaker zal zijn dan éénmaal per dag, dan wordt op Dag 1 en 14 alleen een enkelvoudige dosis in de ochtend gegeven. Of het onderzoeksmiddel met of zonder ontbijt wordt gegeven, hangt af van de resultaten van Deel A van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Omdat BMS-986224 in dit onderzoek voor het eerst aan mensen wordt toegediend, zijn er op dit moment nog geen bijwerkingen van BMS-986224 bij mensen bekend. BMS 986224 is wel bij dieren onderzocht. Bij honden die gedurende 2 weken zijn behandeld met orale doses tot 300 mg/kg/dag, de hoogste dosis die is onderzocht, zijn geen bijwerkingen gezien.

Op basis van het werkingsmechanisme van BMS-986224 kunnen bijwerkingen optreden die zijn gezien bij de toediening van apelin, een vergelijkbaar middel. Apelin is aan ongeveer 58 mensen toegediend door middel van een infuus met doses die vergelijkbaar zijn (of hoger) dan die worden gebruikt tijdens dit onderzoek. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gezien in deze voorgaande onderzoeken. Apelin zorgt ervoor dat bloedvaten zich verwijden wat resulteert in een verlaging van de bloeddruk en een versnelde hartslag. Lage bloeddruk kan duizeligheid, flauwvallen, zweten, nervositeit, misselijkheid, pijn op de borst en buikpijn veroorzaken. Een verhoogde hartslag kan hartkloppingen veroorzaken die kunnen leiden tot gevoelens van angst of nervositeit. Apelin zorgt ervoor dat het hart krachtiger klopt. Dit kan ook hartkloppingen veroorzaken. De effecten van apelin stoppen naar verwachting binnen 30 minuten na het stoppen van het infuus.

Voor Deel A: Meer informatie over de bijwerkingen van Itraconazol zijn te vinden in de bijsluiter,

Contactpersonen

Publiek

Britsol-Myers Squibb International Corporation

Chaussee de la Hulpe 185
Brussels 1170
BE

Wetenschappelijk

Britsol-Myers Squibb International Corporation

Chaussee de la Hulpe 185
Brussels 1170
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)

Deel A en B

- Mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers in de leeftijd tussen 18 en 55 jaar, vrouwelijke vrijwilligers mogen niet vruchtbaar zijn, bij het screenen.

bij screening.

- BMI van 18,0 tot 30,0 kg / m², inclusief, bij het screenen. BMI = gewicht (kg) / lengte m².; Deel C

1. Ondertekend toestemmingsformulier
2. De patiënten moeten bereid zijn om aan het onderzoek deel te nemen en het informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen.
3. De patiënten moeten bereid en in staat zijn om mee te werken aan alle onderzoek specifieke activiteiten en bezoeken.
4. Mannen en vrouwen die bij het geschiktheidsonderzoek 18 jaar of ouder zijn; vrouwelijke proefpersonen mogen niet vruchtbaar zijn (zie inclusie criterium 12).
5. Een BMI van 18,0 tot en met 35,0 kg/m² bij het geschiktheidsonderzoek. BMI = gewicht (kg)/lengte x lengte (m²).
6. New York Heart Association-functionele classificatie klasse II of III.
7. EF linker ventrikel <45% en >25% op basis van bepaling met cardiale MRI binnen 3 maanden van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; of EF linker ventrikel <40% en >25% op basis van bepaling met een echocardiogram bij het geschiktheidsonderzoek of binnen 3 maanden vanaf de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
8. Geen myocardinfarct in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel, geen andere acute cardiovasculaire (CV) voorvallen of ziekenhuisopnames (inclusief bezoeken aan de spoedeisendehulpafdeling) voor CV oorzaken in 1 maand voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel, en het hartfalen is naar het oordeel van de onderzoeker stabiel (raadpleeg ook exclusie criterium nr. 21 voor deel C).
9. Stabiel ingesteld op een therapie voor hartfalen (HF) volgens de richtlijnen (daarbij kan er sprake zijn van gebruik van diuretica, ACE-remmer, ARB's, een angiotensinereceptor-neprilysineremmer [ARN-remmer], MRA's en β -blokkers al naargelang die worden verdragen)

en stabiel ingesteld op geneesmiddelen voor andere chronische bijkomende ziekten (voor zover goedgekeurd door de hoofdonderzoeker (PI) en de PRA Medical Monitor, waarbij de dosis van deze geneesmiddelen in de maand voorafgaand aan de start met het onderzoeksgeneesmiddel niet is gewijzigd.

10. Bij het geschiktheidsonderzoek is de waarde voor NT-proBNP ≥ 300 pg/ml (35 pmol/l) of de waarde voor BNP ≥ 100 pg/ml (29 pmol/l).

11. Regelmatig sinusritme bij het geschiktheidsonderzoek en geen atriumfibrilleren in de afgelopen 12 maanden.

12. Een postmenopauzale vrouw (12 maanden of langer amenorroe en ouder dan 45 jaar bij afwezigheid van andere biologische of fysiologische oorzaken). Bij vrouwen jonger dan 55 jaar moet de FSH bij het geschiktheidsonderzoek >40 mIE/ml zijn.

13. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

14. Mannen moeten voldoen aan een van de volgende criteria:

Een man die seksueel actief is bij een vrouw die zwanger kan worden, moet instemmen met de instructies voor de anticonceptiemethode(n) die tijdens het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste dosis moet(en) worden gebruikt. Daarnaast moeten mannelijke proefpersonen bereid zijn om af te zien van spermadonatie tijdens de bovengenoemde periode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 90 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien bloed is gegeven (deel A & B) / meer dan 100 mL (deel C) gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek. Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1.5 liter bloed is gegeven (mannelijke) / 1 liter (vrouwelijke patient) Wij verwijzen naar punt 9.3.2 van het protocol voor een compleet overzicht van alle exclusiecriteria.;Deel C:

1. Huidige of recente (binnen 3 maanden van de toediening van de onderzoeksbehandeling) gastro-intestinale aandoening die van invloed kan zijn op de absorptie. Patiënten die lijden aan een episode van acute gastro-enteritis zonder onderliggende chronische GI-aandoening kunnen worden ingeschreven als het acute voorval meer dan 1 maand voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel plaatsvond.

2. Grote operatie binnen 4 weken van de (eerste) toediening van de onderzoeksbehandeling.

3. Donatie of verlies van meer dan 100 ml bloed binnen 2 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van het geneesmiddel. Verlies van meer dan 1,5 l bloed (voor mannelijke proefpersonen)/meer dan 1,0 l bloed (voor vrouwelijke proefpersonen) in de 10 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van het geneesmiddel in het huidige onderzoek.

4. Venapunctie is niet mogelijk en/of wordt niet verdragen.

5. Niet van toepassing op basis van protocolaanpassing 4: Proefpersonen die binnen 6 maanden van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel hebben gerookt of producten hebben gebruikt om te stoppen met roken of producten die nicotine bevatten (waaronder onder meer e-sigaret, pijp, sigaar, pruimtabak, nicotinepleister, nicotinetablet, nicotinekauwgom, varenicline, bupropion).

6. Drugsmisbruik of drugsverslaving (inclusief cannabisproducten) binnen één jaar van het

geschiktheidsonderzoek.

7. Positieve test op drugs bij het geschiktheidsonderzoek of de opname op de CRU (opiaten, methadon, cocaïne, amfetaminen [inclusief ecstasy], cannabinoïden of barbituraten). Elke positieve screentest op drugs zal worden besproken met de medisch toezichthouder voor verdere opvolging; de patiënt kan ondanks een positieve screentest op drugs in urine in aanmerking komen voor het onderzoek indien de hoofdonderzoeker en medisch toezichthouder hiermee akkoord gaan.
8. Gemiddeld alcoholgebruik van meer dan 21 eenheden per week (1 eenheid alcohol is gelijk aan 250 ml bier, 100 ml wijn of 35 ml sterkedrank).
9. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek of behandeling met een experimenteel geneesmiddel of placebo binnen 2 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van het geneesmiddel in het huidige onderzoek.
10. Een contra-indicatie voor het ondergaan van MRI-scans (bijv. claustrofobie, geïmplanteerde medische hulpmiddelen, etc.).
11. Systolische bloeddruk >180 mmHg of <100 mmHg.
12. Hartfrequentie < 50 slagen per minuut (bpm) of > 90 bpm bij het geschiktheidsonderzoek of voorafgaand aan de randomisatie. Een patiënt komt in aanmerking als deze naar het oordeel van de hoofdonderzoeker klinisch stabiel is en als de hartslag in rust ten minste 50 bpm en maximaal 90 bpm is bij de beoordeling van vitale functies tijdens zowel het geschiktheidsbezoek als het bezoek op Dag -1 (of op Dag 1 voorafgaand aan dosering als de patiënt zich op Dag 1 in plaats van Dag -1 in de kliniek meldt), ongeacht de hartslag die op het ECG wordt weergegeven.
13. Atriale ritmestoornis (fibrilleren, fladderen) bij het geschiktheidsonderzoek of voorafgaand aan de randomisatie.
14. Significante ventriculaire ritmestoornis (bijv. doubletten, tripletten of VT-runs met 6 opeenvolgende slagen of meer) bij baseline of screening ECG. Onthoud dat een geschiedenis van (voor screening) doubletten, tripletten of niet-aanhoudende VT (minder dan 6 opeenvolgende slagen) de patient niet uitsluit van deelname aan de studie.
15. Aanwezigheid van pacemaker/implanteerbare cardioverter-defibrillator/pacemaker voor cardiale resynchronisatietherapie.
16. Steunhart of eerdere harttransplantatie.
17. Een linkerventrikelaneurysma of intracardiale trombus.
18. Hartkleprothese.
19. Huidige behandeling met antiaritmische middelen. Voor dit onderzoek zijn bètablokkers (met uitzondering van sotalol) en digoxine toegestaan.
20. Ziekenhuisopname voor acuut gedecompenseerd hartfalen in de 1 maand voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
21. Ziekenhuisopname voor coronaire revascularisatie of instabiele angina in de 1 maand voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of ziekenhuisopname voor acuut myocardinfarct (myocardinfarct met verhoogd ST-segment [STEMI] of myocardinfarct zonder verhoogd ST-segment [NSTEMI]) in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.
22. Geschiedenis van voorbijgaande ischemische aanval of een beroerte in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
23. Behandeling met intraveneuze inotrope therapie (dobutamine, milrinon, levosimendan) in de voorafgaande 3 maanden of geplande behandeling met deze middelen gedurende het onderzoek.

24. Eerdere transplantatie van een vast orgaan.
25. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 45 ml/min/1.73 m².
26. Ernstige anemie op basis van een gedocumenteerde hemoglobinewaarde < 9 g/dl (< 5,59 mmol/l).
27. Leverziekte gedefinieerd als aanwezigheid van cirrose met tekenen van portale hypertensie, zoals varices, of met encefalopathie.
28. Afwijkende leverwaarden, zoals totaal bilirubine > 2 mg/dl (> 51 µmol/l) of significant verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT > 3 x ULN) of serumalbumine < 3,5 g/dl.
29. Naar het oordeel van de PI een aandoening die niet klinisch stabiel is.
30. NYHA-klasse IV
31. Ernstige bijkomende niet-cardiovasculaire ziekte, waarbij de levensverwachting van de patiënt naar het oordeel van de PI < 3 maanden is.
32. Bij bloedonderzoek positief voor antilichamen tegen hepatitis C, het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of antilichamen tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) 1 of 2.
33. Bekend met allergie voor BMS-986224 of verwante samenstellingen.
34. Bekend met een sterke geneesmiddelenallergie (zoals anafylaxie of hepatotoxiciteit)
35. Niet kunnen voldoen aan de eisen met betrekking de protocolprocedures, beoordelingen, beperkingen en niet-toegestane behandelingen.
36. Medewerkers van PRA of de opdrachtgever.
37. Niet van toepassing op basis van protocolaanpassing 4: Eerdere behandeling met BMS-986224.
38. Niet van toepassing op basis van protocolaanpassing 4: Gebruik van uitsluitend op recept verkrijgbare geneesmiddelen of vrij verkrijgbare maagzuurremmers binnen 4 weken voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, uitgezonderd de geneesmiddelen die zijn goedgekeurd door de PI en de PRA Medical Monitor.
39. Gebruik van inhalatieglucocorticoïden, orale of intraveneuze glucocorticoïden binnen 3 maanden of gebruik van voorgeschreven topische glucocorticoïden binnen 6 weken van de onderzoeksbehandeling.
40. Niet van toepassing op basis van protocolaanpassing 4: Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen (voorschriftplichtig, vrij verkrijgbaar, kruidengeneesmiddelen) buiten de behandelingsschema's voor HF en chronische bijkomende ziekten volgens de zorgstandaard waarop de patiënten stabiel zijn ingesteld tijdens het onderzoek, tenzij die worden voorgeschreven door de onderzoeker voor behandeling van specifieke klinische voorvallen.
41. Niet van toepassing op basis van protocolaanpassing 4: Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A4 of sterke remmers of sterke inductoren van OATP zijn, binnen 2 weken voorafgaand aan de start van het onderzoek en gedurende het onderzoek. Patiënten die stabiel zijn ingesteld op geneesmiddelen volgens de zorgstandaard die matige remmers of matige inductoren van CYP3A4 of OATP zijn, worden al dan niet goedgekeurd voor gebruik door de PI en de PRA Medical Monitor. Sterke CYP3A4-remmers zijn toegestaan.
42. Niet van toepassing op basis van protocolaanpassing 4: Consumptie van voedingsmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van de cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen) moduleren (bijv. producten van grapefruit of grapefruitsap, pompelmoessap, stervrucht of zure sinaasappel) binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel tot na het ontslag in de laatste behandelingsperiode.
43. Vrouwen die zwanger kunnen worden.

44. Gelijktijdige medicatie (met voorschrift, vrij verkrijgbaar of kruidenmiddelen) buiten de stabiele standaardzorgregimes voor HF en chronische comorbiditeiten, tenzij door de onderzoeker voorgeschreven voor behandeling van specifieke klinische voorvallen tijdens het onderzoek; EN gelijktijdige medicatie in de vorm van sterke CYP3A4-opwekkers (d.w.z. rifampicine, sint-janskruid, enz.), in de 2 weken voorafgaand aan de start van het onderzoek en gedurende het onderzoek toegediend. Gebruik van stabiele matige CYP3A4-opwekkers in de standaardzorg zal door de hoofdonderzoeker en de medisch toezichthouder van PRA voor patiënten worden vrijgegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-09-2017
Aantal proefpersonen:	165
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Itraconazol
Generieke naam:	n.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
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:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2019
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	EUCTR2017-002970-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03281122
CCMO	NL63128.056.17