

Een fase 2, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van JTT 251 toegediend gedurende 24 weken aan deelnemers met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie

Gepubliceerd: 06-12-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

• Evaluatie van de werkzaamheid van JTT-251 bij deelnemers met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HF-REF) • Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van JTT-251 na toediening gedurende 24 weken bij deelnemers met HF-REF • Evaluatie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48915

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AT251-G-17-005

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Decompensatio cordis, Hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Akros Pharma

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gereduceerde ejectiefractie, hartfalen, JTT-251

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidsparameters

- Verandering vanaf baseline tot einde behandeling (EOT) in:
 - o LVEF beoordeeld aan de hand van tweedimensionale echocardiografie (2D-echo)
 - o Eindsystolisch volume van het linker ventrikel (LVESV) beoordeeld aan de hand van 2D-echo
 - o Einddiastolisch volume van het linker ventrikel (LVESV) beoordeeld aan de hand van 2D-echo
 - o NT-proBNP
 - o 6MWD-test
 - o NYHA functionele klasse

Verkenkende parameters

- Verandering van baseline tot EOT in:
 - o Aanvullende metingen van hartfunctie vastgesteld met behulp van echocardiografie
 - o Beoordeling van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL) vastgesteld

met behulp van de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

o HbA1c en nuchter plasmagluucose

o Vertakte-ketenaminozuren (BCAA's), alanine-, pyruvaat- en melkzuur

o Cardiaal troponine I, suppression of tumorigenicity 2 (ST2) en galectine-3

o eGFR en cystatine C

o Albumine/creatinine ratio (ACR)

o Myostatine en brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in serum

- Overlijden ongeacht oorzaak, cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname vanwege hartfalen tot einde behandeling

Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

- Dalsplasmaconcentraties van JTT 251 worden gemeten bij bezoek 5 (week 4), bezoek 7 (week 12) en bezoek 10 (week 24)
- Plasmaconcentraties (na dosis) van JTT 251 worden gemeten bij bezoek 5 (week 4)
- Relatie tussen blootstelling aan JTT 251 en werkzaamheid, en veiligheidsparameters

Veiligheidsparameters

Aantal deelnemers met ongewenste voorvallen (AE's), aard en ernst van ongewenste voorvallen, verandering ten opzichte van de uitgangswaarden in parameters voor veiligheidslaboratorium, vitale functies en elektrocardiogram (ECG), en ongewenste voorvallen die leiden tot permanente stopzetting van het

onderzoeksmiddel.

Secundaire uitkomstmaten

Zie hierboven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

JTT-251 is een nieuwe, orale PDHK-remmer die wordt ontwikkeld voor de behandeling van HFrEF. Afgaande op het actiemechanisme van PDHK-remmers in combinatie met beschikbare niet-klinische gegevens, wordt verwacht dat JTT-251 de hartfunctie zal verbeteren door de efficiëntie van het hartwerk te verbeteren met een andere actiemechanisme dan met bestaande geneesmiddelen zonder de systemische hemodynamiek bij patiënten met HFrEF direct te beïnvloeden.

Erkend wordt dat de doelstellingen van nieuwe HF-behandelingen gericht moeten zijn op het verbeteren van de overlevingskans, de symptomen en de kwaliteit van leven en op het voorkomen van een verslechtering van de klinische status en ziekenhuisopnames. Fase 2-onderzoeken worden echter zelden gebruikt voor deze uitkomsten, maar worden eerder gebruikt om de dosis, veiligheid en andere markers van werkzaamheid te onderzoeken. Bovendien is dit het eerste onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van JTT-251 bij patiënten met HFrEF en zal het gebruik maken van meerdere mechanische eindpunten zoals LVEF, zes minuten loopafstand (6MWD), New York Heart Association (NYHA) functionele klasse, natriuretic peptiden (NP) en QoL-beoordelingen.

Doel van het onderzoek

- Evaluatie van de werkzaamheid van JTT-251 bij deelnemers met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HF-REF)
- Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van JTT-251 na toediening gedurende 24 weken bij deelnemers met HF-REF
- Evaluatie van de blootstelling-responsrelatie voor werkzaamheid en veiligheid van JTT-251 bij deelnemers met HF-REF
- Evaluatie van de farmacokinetiek (PK) van JTT-251 bij deelnemers met HF-REF

Onderzoekopzet

Dit is een fase 2, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd 28 weken durend onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en PK van drie

doses JTT 251 (50 mg, 150 mg of 300 mg) bij deelnemers met HF-REF. Deelnemers moeten stabiele medische therapie voor hartfalen (HF) volgen die overeenkomt met de richtlijnen van American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), Heart Failure Society of America (HFSA) of European Society of Cardiology (ESC).

Geschikte deelnemers worden gerandomiseerd om eenmaal daags (QD) gedurende 24 weken één van de drie doses JTT 251 of placebo te krijgen, gevolgd door een follow-upperiode van ongeveer 4 weken. De randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van regio tijdens bezoek 2.

Voor dit onderzoek worden ongeveer 400 deelnemers gerandomiseerd en vinden 11 onderzoeksbezoeken plaats. Tijdens het screeningsbezoek (bezoek 1) ondergaan de deelnemers een eerste veiligheidsbeoordeling en specifieke diagnostische beoordelingen om hun geschiktheid voor het onderzoek vast te stellen. De deelnemers die voldoen aan de screeningscriteria voor geschiktheid worden gerandomiseerd na een definitieve bevestiging van geschiktheid tijdens bezoek 2 (dag 1) in een verhouding van 1:1:1:1 voor dubbelblinde behandeling met één van de drie doses JTT 251 of placebo QD gedurende 24 weken. Na ongeveer 28 weken vindt een follow-upbezoek (bezoek 11) plaats voor deelnemers die de dubbelblinde behandelperiode voltooien. Voor deelnemers die voortijdig stoppen met het onderzoeksmiddel dient het bezoek voor voortijdige beëindiging (ET) qua tijdstip zo dicht mogelijk bij de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plaats te vinden en dient het follow-upbezoek ongeveer 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel plaats te vinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er worden ongeveer 400 deelnemers gerandomiseerd voor één van vier groepen: JTT-251 50 mg, 150 mg, 300 mg of placebo QD in een verhouding van 1:1:1:1; ~ 100 deelnemers per groep.

Inschatting van belasting en risico

Zie voor overzicht in protocol.

vragenlijst 4x

6MWD 5x

P-gp substraten en JTT-251 inname (tijd en dosering) worden door de patient bijgehouden in een dagboekje.

Een aantal van de meest voorkomende bijwerkingen en ongemakken die zijn vermeld in

klinische studies met JTT-251 zijn hoofdpijn, misselijkheid en overgeven.

Andere vaak

gerapporteerde bijwerkingen omvatten diarree, verlaagd aantal absolute neutrofielen, duizeligheid, buikpijn, opgezet buik, opvliegers (heet gevoel), slaperig.

JTT-251 kan leiden tot afname van witte bloedcellen en bij patiënten met diabetes kan het daling geven van glucose in plasma.

Contactpersonen

Publiek

Akros Pharma

Carnegie Center 302, Suite 300
Princeton NJ 08540
US

Wetenschappelijk

Akros Pharma

Carnegie Center 302, Suite 300
Princeton NJ 08540
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)

Inclusiecriteria

1. Mannelijk of vrouwelijk, leeftijd 18 t/m 85 jaar, tijdens het screeningsbezoek.
2. Deelnemers met een klinische diagnose van symptomatisch hartfalen ≥ 3 maanden

voorafgaand aan het screeningsbezoek.

3. Deelnemers met New York Heart Association (NYHA) functionele klasse II of III tijdens het screeningsbezoek.

4. Deelnemers moeten stabiele medische therapie voor hartfalen volgen, overeenkomstig de richtlijnen van de AHA, ACC, HFSA of ESC of lokale richtlijnen gedurende minimaal 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek. Deze therapieën omvatten een ACEI of ARB met/zonder een neprilysineremmer, in combinatie met een 'evidence based' β -blokker en een MRA, bij geschikte deelnemers, of documentatie die rechtvaardigt waarom geen optimale therapie wordt gebruikt (bijv. vanwege intolerantie, contra-indicatie, voorkeur van deelnemer of oordeel van arts);

5. Deelnemers moeten een geschiedenis van LVEF $\leq 35\%$ in de 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek hebben, gedocumenteerd met behulp van een van de volgende instrumenten: echocardiografie, single photon emission computed tomography (SPECT), multigated acquisition (MUGA-scan), computertomografie (CT-scan), beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) of ventriculaire angiografie. Als meer dan één meting is uitgevoerd, moet de meest recente worden gebruikt voor geschiktheid.

Opmerking: Als de LVEF-bepaling > 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek werd uitgevoerd, wordt een lokale echocardiografische bepaling gebruikt om geschiktheid vast te stellen (LVEF $\leq 35\%$).

6. Deelnemers met N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide (NT-proBNP) ≥ 900 pg/ml in het plasma bij het screeningsbezoek.

7. Vrouwen kunnen deelnemen als zij aan een van de volgende criteria voldoen:

- operatief gesteriliseerd (bijvoorbeeld hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie), of
- postmenopauzaal, gedefinieerd als: 1) permanent geen menstruatie meer gedurende ≥ 12 maanden zonder andere medische oorzaak (ongeacht de waarde van follikelstimulerend hormoon [FSH]) bij het screeningsbezoek, of 2) geen menstruatie meer gedurende < 12 maanden en FSH > 40 mIU/ml bij het screeningsbezoek.

Alle andere vrouwelijke deelnemers worden beschouwd als in staat om kinderen te krijgen en moeten:

- a. geen seks hebben, of
- b. seksuele partner van hetzelfde geslacht hebben, of
- c. gebruik maken van een zeer effectieve anticonceptiemethode, zoals spiraal, sterilisatie van de mannelijke partner (minimaal zes maanden voorafgaand aan screening en op de juiste wijze na de vasectomie vastgelegd dat er geen sperma in het ejaculaat aanwezig is, en de mannelijke partner die vasectomie heeft ondergaan moet de enige partner van die deelnemer zijn), tubaligatie, bilaterale afsluiting van de eileiders, hormoonspiraal, of
- d. gebruik van een anticonceptiemethode met dubbele barrière, bijvoorbeeld een combinatie van condoom met pessarium, cervixkapje of vaginaal sponsje, alle met zaaddodend middel.

Opmerking: Gelijktijdig gebruik van een vrouwencondoom en een mannencondoom wordt niet gezien als een acceptabele anticonceptiemethode met dubbele barrière voor dit onderzoek.

De hierboven beschreven anticonceptiemethoden moeten worden gebruikt gedurende de behandeling en tot 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

8. Mannen moeten geen seks hebben, een seksuele partner van hetzelfde geslacht hebben, een barrière-anticonceptiemethode met zaaddodend middel (tijdens de behandelingsperiode en tot 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel), of minstens zes maanden

voorafgaand aan de screening gesteriliseerd zijn (waarbij op de juiste wijze na de vasectomie is vastgelegd dat er geen sperma in het ejaculaat aanwezig is).

Opmerkingen: Mannen met steriele of postmenopauzale vrouwelijke partners hoeven geen anticonceptie te gebruiken als de betreffende vrouwelijke partner de enige partner van die deelnemer is. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

9. Schriftelijke geïnformeerde toestemming willen en kunnen geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers met bevestigd acuut myocardinfarct (MI) (type 1) in de 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek of instabiele angina of coronaire revascularisatie (percutane coronaire interventie en/of coronaire bypassoperatie) of een andere cardiovasculaire ingreep in de 90 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.

2. Deelnemers bij wie hartfalen het gevolg is van een congenitale hartziekte, actieve myocarditis of constrictieve pericarditis.

3. Deelnemers die een harttransplantaat hebben ontvangen of die op een transplantatielijst staan of bij wie een steunhart (left ventricular assist device, LVAD) is geïmplant.

4. Deelnemers met ernstige hartklepstenose of ernstige obstructie van de uitstroombaan.

5. Deelnemers met een geschiedenis van beroerte of transiënte ischemische aanval in de 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.

6. Deelnemers die zijn gestart met cardiale resynchronisatietherapie in de 90 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.

Opmerking: Plaatsing van implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) alleen of vervanging van generator is aanvaardbaar.

7. Deelnemers met voorgenomen cardiovasculaire ingreep en/of cardiale resynchronisatietherapie gedurende de dubbelblinde behandelperiode.

8. Deelnemers die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor hartfalen in de 30 dagen voorafgaand aan bezoek 2.

9. Deelnemers met bekende actieve leverziekte of met aminotransferase (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT]) $>3,0\times$ bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine $>1,5\times$ ULN op het moment van screening.

Opmerking: Deelnemers met een gedocumenteerde goedaardige leveraandoening die kan leiden tot verhoogde bilirubinewaarden (bijvoorbeeld syndroom van Gilbert) komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

10. Deelnemers die niet in staat zijn om de 6MWD (6-minuten-loopafstand) uit te voeren tijdens bezoek 2.

11. Deelnemers met in rust symptomatische hypotensie of ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >180 mmHg en/of diastolische bloeddruk >100 mmHg) tijdens het screeningsbezoek.

12. Deelnemers met klinisch significante chronische nierinsufficiëntie (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid [eGFR] <30 ml/min/1,73 m² berekend volgens de 'modification of diet in renal disease' [MDRD]-formule) met 4 variabelen of deelnemers die nierdialyse ondergaan of zijn geïndiceerd voor instelling van nierdialyse in de volgende 90 dagen.

$eGFR \text{ (in ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{serumcreatinine}^{-1,154} \times \text{leeftijd}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (voor negroïde deelnemer)} \times 0,742 \text{ (voor vrouwelijke deelnemer)}$

13. Diabetische deelnemers met hemoglobine A1c (HbA1c) >10% gemeten tijdens het screeningsbezoek.

14. Deelnemers met hemoglobine <8 g/dl tijdens het screeningsbezoek.

15. Deelnemers die op dit moment een experimenteel product krijgen of een experimenteel product hebben gekregen (zoals een experimenteel geneesmiddel of een andere experimentele therapeutische interventie) in de 28 dagen, vijf halfwaardetijden of tweemaal de duur van het biologische effect van het experimentele middel, indien bekend (afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan het screeningsbezoek.

16. Deelnemers met een geschiedenis van drugsgebruik in de zes maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.

Opmerking: Medische marihuana voorgeschreven door een arts is aanvaardbaar.

17. Deelnemers met een geschiedenis van alcoholmisbruik in de zes maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.

18. Deelnemers met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) <1200/ μ l bij het screeningsbezoek.

19. Deelnemers met systemische effecten van onbehandelde actieve infectie(s) (bijvoorbeeld koorts $\geq 38,0^\circ\text{C}$) bij bezoek 2.

Opmerking: Deelnemers met succesvol behandelde infecties of infecties waarvoor antibiotica nodig waren zijn toegestaan mits opgelost >7 dagen voorafgaand aan bezoek 2.

20. Deelnemers die positief worden getest op antilichamen tegen humaan immunodeficiëntievirus (HIV) tijdens het screeningsbezoek.

21. Deelnemers met actuele maligniteiten of deelnemers die actieve behandeling tegen kanker krijgen of nodig hebben (uitgezonderd toereikend behandelde of geëxideerde niet gemetastaseerde basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of in situ baarmoederhalskanker).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 15
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: JTT-251 monohydraat
Generieke naam: JTT-251

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
Ander register	137287
EudraCT	EUCTR2017-005093-19-NL
CCMO	NL65965.078.18