

Uitbreiding van de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met enkelvoudige oplopende dosis om de veiligheid en verdraagbaarheid van AP30663 bij gezonde proefpersonen te beoordelen.

Gepubliceerd: 08-10-2020 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primaire doelen Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AP30663 bij gezonde mannen te evalueren bij doses tot 12 mg / kg
Verkennde doelstelling Het effect van AP30663 op elektrofysiologische parameters evalueren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49415

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Uitbreiding van de studie met enkelvoudige oplopende dosis van AP30663.

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

Boezemfibrillatie, supraventriculaire tachycardie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Acesion Pharma ApS

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AP30663, Atriumfibrilatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het optreden van alle behandelingsgerelateerde bijwerkingen.
- Veranderingen in vitale functies, temperatuur,

laboratoriumveiligheidsgegevens en ECG's tussen vóór de eerste infusie en elk tijdstip na de infusie.

- Veranderingen in tremorografiegegevens.
- Veranderingen in bevindingen van lichamelijk onderzoek.
- Reacties op de toedieningsplaats.

Secundaire uitkomstmaten

- Maximale C_{max} voor elk cohort.
- Maximale vrije C_{max} voor elk cohort.
- Tijd tot maximale waargenomen plasmaconcentratie (t_{max}) voor elk cohort.
- AUC voor elke doseringsgroep (AUC van tijdstip nul tot oneindig [AUC_{inf}], AUC van tijdstip nul tot tijdstip van de laatste meetbare concentratie [AUC_{last}], AUC van tijdstip t tot oneindig als percentage van de totale AUC [AUC% geëxtrapoleerd]) voor elk cohort.
- Klaring (CL), distributievolume tijdens de terminale fase (V_z) en distributievolume bij steady-state (V_{ss}) en halfwaardetijd (t^*) voor elk

cohort.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atriumfibrilleren (AF) kan een invaliderende aritmie zijn, met frequente recidieven die farmacologische of elektrische cardioversie vereisen. Huidige medische onderhouds- of ablatieve procedures worden belemmerd door niet-zeldzame therapiefouten. Bovendien is farmacologische cardioversie met de momenteel beschikbare behandelingsopties niet succesvol bij veel patiënten, voornamelijk patiënten met aanhoudende AF.

AP30663 is een eersteklas verbinding gericht op cardioversie van zowel paroxysmale als aanhoudende AF. De verbinding remt de kleine geleiding Ca^{2+} + geactiveerde K^{+} kanalen (SK kanalen). Deze kanalen zijn geassocieerd met een verlenging van de effectieve refractaire periode (ERP) van atriale myocardcellen zowel in vitro als in vivo. In 2018 werd de eerste studie bij mensen (CHDR1706) afgerond bij gezonde vrijwilligers, waarin AP30663 veilig en verdraagbaar was bij doses tot 6 mg / kg. Er is reden om aan te nemen dat het verhogen van de blootstelling de beoogde farmacodynamische cardiale effecten kan vergroten en dat een hogere dosis nodig is om een **optimale klinische werkzaamheid te bereiken. De huidige studie is gericht op het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van AP30663 bij doses tot 12 mg / kg.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AP30663 bij gezonde mannen te evalueren bij doses tot 12 mg / kg

Verkenkende doelstelling

Het effect van AP30663 op elektrocardiografische parameters evalueren.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met een enkele dosis. Na elk cohort wordt een tussentijds rapport gegenereerd dat tijdens de dosis-escalatievergadering wordt beoordeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AP30663

Inschatting van belasting en risico

Er wordt niet verwacht dat gezonde vrijwilligers in dit onderzoek baat zullen hebben bij behandeling met AP30663.

De klinische ervaring met AP30663 is momenteel beperkt na afronding van de First into man-studie en 31 patiënten in de proof of concept-studie. In termen van risico's werden systemische bijwerkingen niet waargenomen, behalve in één geval van myalgie. Daarom wordt het risico geschikt geacht voor deelnemende proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Acesion Pharma ApS

Ole Maaløes Vej 3
Copenhagen DK-2200
DK

Wetenschappelijk

Acesion Pharma ApS

Ole Maaløes Vej 3
Copenhagen DK-2200
DK

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan een studie-gerelateerde handeling
2. Gezonde mannelijke proefpersonen van 18 tot en met 45 jaar.
3. Alleen voor gezonde vrijwilligers: Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg / m², inclusief en een lichaamsgewicht tussen 50 en 100 kg, inclusief bij screening.
4. Alle mannelijke vrijwilligers moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de studie en bereid en in staat zijn om de anticonceptie voort te zetten gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis studiemiddel.
5. Heeft het vermogen om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid zich te houden aan de studiebeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen ECG en klinische laboratoriumparameters) van een actieve of chronische ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren met, de uitvoer van het onderzoek, of dat naar de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou opleveren.
2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). Kleine afwijkingen van laboratoriumwaarden van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, indien dit door de onderzoeker of medisch gekwalificeerde aangewezen persoon als niet klinisch significant wordt beoordeeld. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening worden uitgevoerd, vóór randomisatie worden herhaald om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen.
3. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis B-antilichamen, hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirusantilichaam (HIV Ab) bij screening.
4. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90 of lager dan 50 mm Hg bij screening.
5. Abnormale bevindingen in het rust-ECG bij screening, gedefinieerd als:
 - QTcF > 450 of <300 msec
 - Opmerkelijke bradycardie in rust (HR <45 spm)
 - Opmerkelijke tachycardie in rust (HR > 100 bpm)

- Persoonlijke of familiegeschiedenis van aangeboren lang QT-syndroom of plotseling overlijden;
- ECG met QRS en / of T-golf die als ongunstig wordt beoordeeld voor een consistent nauwkeurige QT-meting (bijv. Neuromusculair artefact dat niet gemakkelijk kan worden geëlimineerd, aritmieën, onduidelijke QRS-aanvang, T-golf met lage amplitude, samengevoegde T- en U-golven, prominente U golven);
- Bewijs van aanhoudende atriale of ventriculaire aritmie, hetzij door anamnese, hetzij door Holter- of telemetrische observatie.
- Pre-excitatie (Wolff-Parkinson-White-syndroom)
- PR-interval > 220 ms

6. Gebruik van medicijnen (op recept of over-the-counter (OTC)), binnen 14 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel of minder dan 5 halfwaardetijden (welke van beide het langst is). Uitzonderingen zijn paracetamol (tot 4 g / dag) en ibuprofen (tot 1 g / dag). Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk door de onderzoeker wordt gedocumenteerd.

7. Gebruik van vitamines, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen na toediening van het onderzoeksproduct of minder dan 5 halfwaardetijden (welke van beide het langst is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk is gedocumenteerd door de onderzoeker.

8. Deelname aan een onderzoek naar een product of apparaatonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering, of > 4 onderzoeken in het jaar voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.

9. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of meer dan 21 eenheden alcohol per week binnen 3 maanden voor screening, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van kalmerende middelen, hypnotica, kalmerende middelen of enig ander verslavend middel

10. Positieve test voor drugsmisbruik bij screening of pre-dosis.

11. Alcohol is niet toegestaan **vanaf ten minste 24 uur vóór screening of vóór toediening.

12. Routinematige roker of geschiedenis van nicotinemisbruik (gemiddeld > 5 sigaretten per dag gedurende > 3 maanden)

13. Overmaat aan xanthineconsumptie (meer dan acht kopjes koffie of equivalent per dag) of niet bereid of niet in staat om zich te onthouden van xanthineconsumptie tijdens het verblijf bij CHDR.

14. Elke bevestigde significante allergische reactie (urticaria of anafylaxie) tegen een medicijn, of meerdere medicijnallergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).

15. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) voorafgaand aan screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.

16. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het onderzoek of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren, zoals afhankelijkheid van drugs of alcohol of psychiatrische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-11-2020
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AP30663
Generieke naam:	N.A.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2020
Soort:	Eerste indiening
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

ID: 20057

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-003116-27-NL
CCMO	NL74429.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-01-2021

Datum resultaten gemeld: 30-09-2021

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

16-06-2021

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File