

Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van XXB750 bij patiënten met hartfalen en een verminderde of licht verminderde ejectiefractie

Gepubliceerd: 24-08-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

In dit fase Ib onderzoek wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van XXB750 bij patiënten met hartfalen en een verminderde of licht verminderde ejectiefractie onderzocht.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53896

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CXXB750A12101

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Chronisch hartfalen, verminderde pompfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch hartfalen, XXB750

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis XXB750 bij volwassenen met HFrEF/HFmrEF. Eindpunten: bijwerkingen, vitale functies (bloeddruk, pols), veiligheidslaboratoriumtests, ECG-parameters.

Secundaire uitkomstmaten

Onderzoeken van de farmacokinetiek van XXB750 bij volwassenen met HFrEF/HFmrEF (XXB750 Tmax, Cmax, AUClast, AUCinf, CL/F, Vz/F en T1/2)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen is een groot probleem voor de volksgezondheid dat wordt gekenmerkt door aanzienlijke sterfte, frequente ziekenhuisopnames en een slechte kwaliteit van leven, met een algemene prevalentie die over de hele wereld toeneemt. Onlangs is aangetoond dat sacubitril-valsartan leidt tot een significante verbetering van de cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met HFrEF en bij patiënten met een lager dan normale EF. Behandeling met sacubitril/valsartan resulteert in een indirecte stimulatie van NPR1 door de circulerende niveaus van ANP en BNP te verhogen door remming van neprilysine, het enzym dat verantwoordelijk is voor het afbreken van de NP's. Daarom kan chronische NPR1-stimulatie een effectieve behandeling zijn voor chronische HFrEF.

XXB750 is een human monoklonaal antilichaam, dat de NPR1 receptor aanzet tot activiteit. XXB750 bindt selectief op NPR1. Data uit eerdere non-klinische farmacologische studies, dierstudies en een fase I studie (op dit moment nog voortdurend) laten zien dat eenmalige dosering XXB750 tot 450 mg s.c. goed verdragen wordt. Dat gegeven, samen met eerder verkregen bewijs in mensen van de gunstige effecten van ANP en andere ANP-mimetica bij patiënten met hartfalen, bieden een wetenschappelijke onderbouwing voor de ontwikkeling van

XXB750 voor chronisch hartfalen.

Zie p.28 van het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

In dit fase Ib onderzoek wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van XXB750 bij patiënten met hartfalen en een verminderde of licht verminderde ejectiefractie onderzocht.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerde, sponsor open-label, en voor deelnemer en onderzoeker geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie om de veiligheid en verdraagbaarheid van een éénmalige subcutane dosis van XXB750 in HFrEF te onderzoeken. De studie start met een screeningsperiode van 28 dagen om eligibility te beoordelen. Behandelperiode bestaat uit 2 cohorten.

- Cohort 1: deelnemers met standaardmedicatie ACEi/ARB en bètablokkers, naast andere standaardmedicatie.
- Cohort 2: deelnemers met standaardmedicatie sacubitril/valsartan en bètablokkers, naast andere standaardmedicatie.

Ongeveer 24 deelnemers worden gerandomiseerd in 2 cohorten

Cohort 1: in een verhouding van 2:1 (n=12) met éénmalige dosering (sc) XXB750 of placebo. Na een initiële opnameperiode van 7 dagen zullen de deelnemers gedurende 13 weken na de dosering worden gevolgd voor veiligheid, verdraagbaarheid en PK tot het einde van het studiebezoek op dag 91.

Cohort 2: in een verhouding van 3:1 (n=12) met drie doseringen (sc) XXB750 of placebo. Hierbij wordt de patient bij elke dosering 3-4 dagen opgenomen. In totaal wordt de deelnemers gedurende 17 weken na de dosering worden gevolgd voor veiligheid, verdraagbaarheid en PK tot het einde van het studiebezoek op dag 91.

Zie p. 30-33 van het studieprotocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

XXB750 of placebo s.c.

Inschatting van belasting en risico

Dit is de eerste keer dat XXB750 wordt toegediend bij personen met HFrEF/HFmrEF, daarom is er geen voordeel vastgesteld bij patiënten met HFrEF/HFmrEF. Er wordt echter aangenomen dat verschillende biologische effecten

van NPR1-agonisme gunstig zijn bij hartfalen, zoals een verbeterde nierfunctie, diurese, vermindering van de systemische perifere weerstand, antagonisme van het renine-angiotensinesysteem, modulatie van de sympathische tonus en myocardspecifieke effecten. Deze effecten kunnen leiden tot een verbetering van de klinische symptomen van HFrEF/HFmrEF in de loop van het onderzoek na de eenmalige en meermalige behandelingsinjectie(s). Deze gunstige effecten kunnen van voorbijgaande aard zijn vanwege de beperkte duur van de doseringregimes in deze studie. Metingen van HF-symptomen en werkzaamheidsbiomarkers zullen gedurende deze studie worden gemeten.

Het risico voor deelnemers aan dit onderzoek kan worden geminimaliseerd door strict te voldoen aan de eligibility criteria en de onderzoeksprocedures strict te volgen. Ook door nauwgezette klinische monitoring/observatie (incl. opnameperiode), en sentinel dosering.

Potentiële risico's geïdentificeerd in de niet-klinische toxicologische onderzoeken:

- Hypotensie en veranderingen in het bloedvolume
- Potentieel risico in verband met immunogeniciteit
- Potentieel risico op overgevoelighedsreacties
- mogelijk risico op reacties op de injectieplaats

Ongemak bij (slimme) bloedafname.

Belasting door studiebezoeken en de opnameperiode van 7 dagen (cohort 1) of 3 maal een opname periode van 3-4 dagen (cohort 2).

Zie p. 40-41 van het studieprotocol.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16

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)

- Personen tussen 18 en 80 jaar
- Chronisch hartfalen NYHA klasse II-III
- LVEF van maximaal 50%
- Systolische bloeddruk 110 - 160 mmHg (cohort 1) of 105 - 160 mmHg (cohort 2), en hartslag 50 - 90 slagen per minuut inclusief, tijdens screening
- Cohort 1: stabiele dosering ACEi/ARB therapie, gedurende minimaal 4 weken voor screening.
- Cohort 2: stabiele dosering sacubitril/valsartan, , gedurende minimaal 4 weken voor screening.
- Behandeling met een beta blokker, stabiele dosering gedurende minimaal 4 weken voor screening (tenzij niet verdragen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Acut gedecompenseerd hartfalen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening. Acut coronair syndroom, beroerte, tia, hart-, halsslagader of een andere grote cardiovasculaire chirurgische ingreep, percutane coronaire interventie (PCI) of carotisangioplastiek binnen de 6 maanden voorafgaand aan screening.
- Hemodynamisch significante mitralis- en/of aortaklepaandoening, behalve mitralisinsufficiëntie secundair aan LV-dilatatie bij screening
- Implantatie van een CRT-apparaat binnen 3 maanden voorafgaand aan screening

of intentie om een CRT te implanteren tijdens de onderzoeksperiode

- Voorgeschiedenis van ernstige longziekte (bijv. COPD) waarvoor aanvullende zuurstoftherapie nodig is of pulmonale hypertensie waarvoor farmacologische behandeling nodig is
- eGFR <45 ml/min/1,73 m² bij screening
- Alleen cohort 1: behandeling met sacubitril/valsartan bij screening of binnen 4 weken na screening
- Alleen cohort 2: behandeling met ACEi of ARB bij screening of binnen 4 weken na screening. Valsartan als onderdeel van sacubitril/valsartan is geen exclusie criterium.
- BMI >40 kg/m²

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-01-2023
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	XXB750
Generieke naam:	XXB750

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-11-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2023

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	EUCTR2021-006683-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05328752
CCMO	NL81962.056.22