Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, tweedelig, adaptief ontwerp studie naar veiligheid, verdraagbaarheid, voorlopige farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkele en meerdere oplopende orale doseringen van MYK-491 bij patiënten met stabiel hartfalen met gereduceerde ejectiefractie.

Gepubliceerd: 20-02-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Vaststellen van voorlopige veiligheid en tolerantie van enkelvoudige en meervoudig stijgende orale doses van MYK 491 bij ambulante patiënten met stabiel hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48219

Bron
ToetsingOnline

Verkorte titel
Onderzoek naar hartfalen onder patiënten met verminderde hartfunctie

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening
chronisch hartfalen, hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MyoKardia, Inc.
Overige ondersteuning: MyoKardia;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gereduceerde ejectiefractie, hartfalen, MYK-491

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Opkomende therapieën en SAE's

* ECG-opnamen (handleiding van het centrale laboratorium te lezen),

interpretatie en intervallen

* Vitale tekenen

* Serum-troponine-I-concentraties

* Laboratoriumafwijkingen

* Afwijkingen van lichamelijk onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Het menselijke PK-profiel van MYK 491. De analyse omvat ten minste de

volgende PK-parameters. Aanvullende PK-parameters kunnen op geschikte wijze

worden bepaald.

- Cmax voor elk dosisniveau

- Tmax voor elk dosisniveau

- AUC voor elke dosis dosis

- Schijnbare first-order terminale eliminatiehalfwaardetijd (t1 / 2)

- Gemiddelde verblijftijd (MRT) voor elk dosisniveau

- Accumulatie ratio's bepaald (met de juiste betrouwbaarheidsintervallen) voor Cmax en AUC0-t (alleen deel 2)

* INSTELLEN zoals bepaald met TTE. De belangrijkste parameters zijn de verandering van de basislijn op elk tijdpunt door de behandelingsniveaus en de maximale verandering ten opzichte van de basislijn.
* Het volgende zoals beoordeeld door TTE:
- Verandering van baseline in LVSV (afgeleid van LVOT-VTI)

- Verandering van basislijn in LVEF

- Verandering van basislijn in LVFS

- Verander van basislijn in SET

Verkennende eindpunten:

* Farmacokinetische dosisproportionaliteit van de AUC en Cmax na zowel enkelvoudige dosis (deel 1) als meervoudige dosis (deel 2)
* Om de mogelijke effecten van MYK-491 op het QT-interval te verkennen, gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcF), verander van Baseline (absolute of procentuele relatieve verandering), en als er een effect is, op de concentratie-effectrelatie van wijzigingen ten opzichte van de basislijn van QTcF

* De relatie tussen MYK-491 plasmaconcentraties / PK-parameters en

PD-parameters (LVEF, SET, LVFS, LVSV).

* Het volgende zoals beoordeeld door TTE:

- Verandering van baseline in LV-stam

- Verandering van basislijn in LV-dimensie

- Verandering van baseline in LV diastolische functie

- Verandering van baseline in atriale contractiliteit

- Verandering van basislijn in RV contractiliteit

- Verandering van baseline in PEP (in deel 1)

* SET, zoals vastgesteld aan de hand van fotoplethysmografie (alleen in deel 1)

Extra mogelijke eindpunten:

* Onderzoek naar genetische biomarkers en effect op het PK- of PD-profiel van

MYK-491

* Bepaling van MYK-491-metabolieten in plasmamonsters

* Hoeveelheid MYK-491 wordt in de urine uitgescheiden voor elk van de

verzamelintervallen, samen met de totale hoeveelheid en de hoeveelheid

toegediende dosis die in de urine wordt uitgescheiden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen treft ongeveer 6,5 miljoen mensen in de Verenigde Staten (VS) en de prevalentie neemt toe als gevolg van de vergrijzing van de bevolking. Ondanks

de therapeutische vooruitgang van de afgelopen 10 tot 20 jaar, blijft het een belangrijke bron van morbiditeit en mortaliteit, vergelijkbaar met kanker, waarbij meer dan 50% van de patiënten met hartfalen binnen 5 jaar sterft. Hartfalen is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopname bij Medicare-patiënten in de VS en vormt een grote financiële last voor de samenleving. Nieuwe, innovatieve therapieën zijn daarom hard nodig voor deze aandoening.

MyoKardia is van plan MYK-491 te ontwikkelen voor de behandeling van hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) en gedilateerde cardiomyopathie (DCM), een belangrijk segment bij hartfalen. DCM is een ziekte van het myocard die wordt gedefinieerd door vergroting van de linker hartkamer en systolische disfunctie. Menselijke genetische studies hebben mutaties veroorzaakt in genen die coderen voor sarcomere en andere eiwitten in de causale route van cardiomyopathie.

De pathofysiologie van DCM wordt geïnitieerd door een ischemische of niet-ischemische beschadiging van het myocardium leidend tot systolische disfunctie. In sommige subtypen van genetisch DCM is de initiële insult een mutatie in sarcomere of andere eiwitten die resulteert in een verminderde vermogensoutput en contractiele disfunctie. Andere etiologieën van DCM omvatten coronaire hartziekte, toxische beschadiging, auto-immuun, infectie en idiopathisch. Ongeacht de initiële beschadiging, tracht compensatoire neurohormonale activering de perfusie van organen te behouden door de hartslag (HR) en de arteriële tonus te verhogen en zout en water vast te houden. Uiteindelijk worden deze responsen onaangepast en leiden ze tot een klinisch syndroom van HFrEF.

Doel van het onderzoek

Vaststellen van voorlopige veiligheid en tolerantie van enkelvoudige en meervoudig stijgende orale doses van MYK 491 bij ambulante patiënten met stabiel hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF)

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelige studie. Deel 1 evalueert enkelvoudige doses MYK-491 (SAD Cohorts) en deel 2 evalueert meerdere, oplopende doses van MYK-491 (MAD Cohorten).
Opmerking: Deel 2 (MAD-gedeelte) van de studie is gepland om te starten voordat Cohort 2 van deel 1 (SAD-cohort) is voltooid. Als een patiënt op een locatie in aanmerking komt voor inschrijving in deel 1 (SAD) of deel 2 (MAD), heeft deel 2 (MAD) doorgaans voorrang; een patiënt kan zich echter inschrijven voor beide, dwz Deel 1 (SAD) gevolgd door Deel 2 (MAD) of Deel 2 (MAD) gevolgd door Deel 1 (SAD). In dergelijke gevallen moeten locaties contact opnemen met het monitoringteam om details te bespreken.

Deel 1-Enkelvoudige stijgende doses (SAD Cohorten): Dit is een gerandomiseerde, cross-over, dubbelblinde (DB), placebogecontroleerde, tweecohort, sequentieel oplopende (orale) enkelvoudige dosisstudie bij ambulante patiënten met hartfalen. Alle patiënten zullen placebo en 2 of 3 actieve doses MYK-491 krijgen. Elke patiënt ondergaat opeenvolgende behandelingsgebeurtenissen van één dosis, gescheiden door niet minder dan 5 dagen en niet meer dan 14 dagen. Patiënten in Cohort 1 kunnen ook voor een vierde dosisperiode (open label) terugkeren nadat de SRC de beschikbare gegevens heeft beoordeeld en de dosis aanbeveelt. Patiënten die vóór de implementatie van amendement 1 zijn ingeschreven, kunnen de gelegenheid worden geboden om voor de open-labelperiode terug te keren. Patiënten die voor deze extra periode terugkeren, moeten het gewijzigde informed consent formulier (ICF) ondertekenen. Patiënten in Cohort 2 kunnen deelnemen in 2-4 doseringsperioden, op basis van de SRC-beslissing. Patiënten zullen worden gerandomiseerd naar 1 van de verschillende doseringssequenties die in figuur 1 worden geschetst. Meerdere patiënten kunnen tegelijkertijd of tijdens dezelfde week worden gedoseerd afhankelijk van administratieve problemen, dat wil zeggen capaciteit en planning.

Voor elke doseringsperiode zullen patiënten worden opgenomen op de klinische site op dag -1 (de dag vóór toediening). Patiënten zullen worden beoordeeld op afwezigheid van exclusiecriteria (bijv. Nieuwe laboratoriumafwijkingen op basis van lokale laboratoria en / of omstandigheden die aangeven dat de patiënt klinisch onstabiel is). Zij zullen MYK 491 of placebo in de ochtend van dag 1 krijgen, gevolgd door seriële PK- en PD-beoordelingen, evenals seriële veiligheidsbeoordelingen. Patiënten zullen worden geloosd op dag 3 (dwz ~ 48 uur na toediening van dag 1). Een extra poliklinisch PK-plasmamonster wordt op de ochtend van dag 4 72 uur na toediening van de dosis ingenomen.
Alvorens een dosis toe te dienen, zal de onderzoeker of de subinvestator alle beschikbare veiligheidsgegevens bekijken, waaronder vitale functies, veiligheidslaboratoriumwaarden, waaronder lokaal geanalyseerde troponineconcentraties, TTE's, ECG's en ECG-telemetrie. Dosering met DB-behandeling vindt tegelijkertijd op elk van de doseringsdagen plaats.
Achtergrond Gelijktijdig toegediende medicatie, inclusief diureticum indien van toepassing, moet ook op elk moment van de dag worden toegediend. Voorafgaand aan de toediening zal elke patiënt met een predose rustende HV * 95 bpm als niet-subsidiabel worden beschouwd en niet worden behandeld. HR is het gemiddelde van 3 metingen.
Een volledig PK-profiel en meerdere TTE's en ECG's worden verkregen bij de basislijn en na elke dosis. Patiënten zullen terugkeren voor een laatste veiligheidsonderzoek. Vervolgbezoek 7 dagen (± 1 dag) na de laatste dosis.
Tijdens de studie moeten de patiënten hun medicijnen blijven innemen voor de behandeling van hun congestief hartfalen en andere medische aandoeningen in dezelfde doses en in de buurt van dezelfde tijden als gebruikelijk.

Deel 2: Meerdere, oplopende doses (MAD Cohorten): Dit is een gerandomiseerd, parallel, groeps-, placebogecontroleerd, adaptief ontwerp, sequentieel oplopend

(oraal) meervoudig dosisonderzoek bij stabiele patiënten met hartfalen. Drie MAD-cohorten (A, B, C) zijn oorspronkelijk gepland (met aanvullende optionele cohorten) met elk 8 patiënten (2 placebo, 6 actieve patiënten). Een SRC zal de resultaten van elk cohort bekijken en zal de dosis bepalen en de aanvankelijke steekproefomvang voor de volgende cohort bevestigen. Bovendien moeten de eerste 3 patiënten in elk cohort een LVEF van * 25% hebben; de SRC zal de voorlopige veiligheidsgegevens van deze patiënten beoordelen en beslissen of de cohortinschrijving wordt geopend voor patiënten met LVEF <25%.

Na screening en kwalificatie zijn patiënten vanaf dag 1 (inchecken) tot dag 11 beperkt tot een klinische testfaciliteit. Dit omvat een eerste 2-daagse placebogeldperiode (dagen 1-2), gevolgd door een 7-daagse gerandomiseerde behandelingsperiode (dagen 3-9) en 48 uur monitoring na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (dagen 10-11). Een extra poliklinische farmacokinetiek van PK wordt genomen op de ochtend van de dag na ontslag 72 uur na de laatste dosis (dag 12).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1-Enkelvoudige stijgende doses (SAD Cohorten): Elke patiënt zal worden ingeschreven in Cohort 1 of Cohort 2. Vier tot acht patiënten worden eerst ingeschreven in Cohort 1 en vervolgens worden maximaal 8 patiënten opgenomen in Cohort 2. De Safety Review Committee (SRC) bepaalt het aantal patiënten dat is ingeschreven voor elk cohort. Patiënten die deelnamen aan Cohort 1 zullen deelnemen aan 3 tot 4 doseringsperioden, terwijl patiënten die deelnemen aan Cohort 2, deelnemen aan 2 tot 4 doseringsperioden. Voor beide cohorten ontvangen patiënten opeenvolgende, oplopende enkelvoudige orale doses MYK-491 en een willekeurig toegewezen periode met bijbehorende placebo. Voor Cohort 1 ontvangen alle patiënten de eerste dosis MYK-491, die 175 mg zal zijn, en de tweede dosis MYK-491, die 350 mg zal zijn. Sommige patiënten in Cohort 1 kunnen een derde dosis MYK-491 ontvangen, gegeven open label, die zal worden bepaald door de SRC na controle van de gegevens van de eerste 2 doses. De SRC selecteert het aantal doseringsperioden en de doses die zullen worden toegediend aan patiënten die zijn ingeschreven in Cohort 2 op basis van een beoordeling van de veiligheid en PK / PD-gegevens van Cohort 1 en eventuele andere nieuw beschikbare MYK-491-gegevens. Doses kunnen worden opgesplitst in 2 aliquots. Patiënten ontvangen de placebo in willekeurige volgorde samen met de doses actief medicijn (zie figuur 1). Sequentiële dosering voor een individuele patiënt kan plaatsvinden na een minimumperiode van 5 dagen en een maximale periode van 14 dagen vanaf het tijdstip van inname van de vorige dosis, behalve de open-label dosis in Cohort 1, die zal worden voltooid na de SRC. voldoet aan en biedt doseerinstructies. Verdere details zijn beschikbaar in paragraaf 4.4.1. Deel 2 - Meerdere, oplopende doses (MAD Cohorten): de duur van de dosering met geblindeerd geneesmiddel zal 9 dagen zijn. Alle patiënten ontvangen in eerste instantie tweemaal daags een placebo (BID) op een enkelblinde manier gedurende 2 dagen (dagen 1 tot 2). Patiënten zullen vervolgens worden gerandomiseerd om placebo of actieve MYK 491 gedurende 7 dagen (dagen 3 tot en met 9) te ontvangen. Patiënten zullen worden geïncludeerd in sequentiële, dosis-escalatiecohorten met een lage dosis (Dosis-Escalatie Cohort A), gemiddelde dosis (Dosis-Escalatie Cohort B) of hoge dosis (Dosis-Escalatie Cohort C). Dezelfde dosis zal aan alle patiënten worden toegediend in een enkel cohort dat is

gerandomiseerd naar een actief geneesmiddel. Op basis van eerdere tests is het de bedoeling dat de in het eerste Cohort (Cohort A) te geven lage dosis zich aan de onderkant van het blootstellingsbereik bevindt dat een waarneembaar farmacodynamisch effect produceert om de veiligheid te waarborgen en PK in stabiele toestand te evalueren. De gemiddelde dosis is bedoeld om een >>verhoging van de hartcontractiliteit van ongeveer 20% ten opzichte van de basislijn te veroorzaken en maakt planning voor toekomstige studies mogelijk. De hoge dosis is bedoeld om een >>toename van de cardiale contractiliteit van 25% tot 30% te veroorzaken, op voorwaarde dat er geen veiligheidsproblemen zijn geconstateerd in eerdere cohorten. De lage dosis MYK-491 voor Cohort A is 75 mg, die om de 12 uur oraal wordt toegediend. Deze dosis is gebaseerd op de informatie verkregen uit Cohort 1 van deel 1 van deze studie en samengevat in aanhangsel 3. De geplande mediumdosis van MYK-491 voor cohort B is 150 mg om de 12 uur. De geplande hoge dosis MYK-491 voor Cohort C is 300 mg om de 12 uur. De werkelijke medium- en hoge doses worden bepaald en bevestigd door de SRC nadat gegevens uit eerdere cohorten zijn beoordeeld. Dosisescalatie tussen cohorten zal de tweevoudige dosisstijging van het vorige cohort niet overschrijden als de eerdere cohort een aanvaardbare veiligheid en tolerantie aantoonde. Daarnaast kunnen optionele Cohorts D en E en mogelijke extra cohorten worden geïncludeerd om de haalbaarheid te evalueren van een eenmaal daags doseringsregime gegeven gedurende 7 dagen of om elke dag (QD) of BID-doseringsschema's te onderzoeken. De totale dagelijkse dosis voor de optionele cohorten zal een totale dagelijkse dosis die al in deze studie is geëvalueerd, niet overschrijden, bijv. 200 mg tweemaal daags zou 400 mg QD ondersteunen. Opmerking: voor cohorten A, B en C die een BID-schema testen, zal er slechts één dosis (actief of placebo) 's ochtends op dag 9 (doseringsdag 7) worden gegeven om 72 uur aan seriële PK / PD-beoordelingen mogelijk te maken.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie vereiste een korte of lange periode van ziekenhuisopname of intensieve bezoeken aan het ziekenhuis. Omdat de behandelperiodes kort zijn en de totale deelname van de individuele patiënt ook relatief kort zal zijn, zal de belasting voor de patiënt laag blijven.

Contactpersonen

Publiek

MyoKardia, Inc.

Allerton Avenue 333
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

MyoKardia, Inc.

Allerton Avenue 333
South San Francisco CA 94080
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)

Deze studie moet worden uitgevoerd bij patiënten met HFrEF als gevolg van een etiologie. Elke patiënt moet aan de volgende criteria voldoen om in dit onderzoek te worden opgenomen:
1. In staat zijn de onderzoeksprocedures te begrijpen en na te leven, de risico's te begrijpen die aan de studie zijn verbonden en vóór de eerste onderzoeksspecifieke procedure schriftelijke geïnformeerde toestemming te verstrekken volgens de federale, lokale en institutionele richtlijnen.
2. Mannen of vrouwen van 18 tot 80 jaar oud tijdens het bezoek aan de screening.
3. Body mass index (BMI) 18 tot 40 kg / m2, inclusief, tijdens het bezoek aan de screening en alle vereiste beoordelingen kunnen op betrouwbare wijze worden uitgevoerd.
4. Sinusritme of stabiele atriale stimulatie met gemiddelde rusthartslag (HR) 50-95 slagen per minuut (bpm), inclusief. (Patiënt zal niet in aanmerking komen om te doseren als op dag 1 de HV-meting van voor de bevruchting * 95 bpm is.) Hartslag is het gemiddelde van 3 metingen die 1 minuut na elkaar worden uitgevoerd Een enkele meting maakt een patiënt niet ongeschikt.
5. Heeft stabiele, chronische HFrEF met matige ernst, zoals gedefinieerd door al het volgende:
* Voor de eerste 3 patiënten in elke multiple-stijgende dosis (MAD) cohorttest

een nieuwe (hogere) dagelijkse dosis: gedocumenteerde LVEF 25% tot 35% tijdens screening (zoals bevestigd door ECHO Central Lab)
* Voor andere patiënten in de MAD-cohorten (en alle patiënten in SAD Cohorts): gedocumenteerde LVEF 15% tot 35% tijdens screening (zoals bevestigd door ECHO Central Lab)
* LVEF moet worden bevestigd met een tweede screening ECHO moet ten minste 7 dagen na de eerste screening ECHO worden uitgevoerd. De resultaten van beiden moeten voldoen aan de insluitingscriteria en moeten vóór de dosering worden ontvangen van het kernlaboratorium. In het geval van verlengde screeningstermijnen als gevolg van SRC-evaluaties moet worden getracht ervoor te zorgen dat de tweede ECHO nabij het geplande tijdstip van de randomisering is.
* Chronische medicatie voor de behandeling van hartfalen in overeenstemming met de huidige richtlijnen die is gegeven in stabiele doses gedurende * 2 weken zonder dat het plan om te wijzigen tijdens de studie. Dit omvat behandeling met ten minste een van de volgende, tenzij niet getolereerd of gecontra-indiceerd: bètablokker, angiotensine converting enzyme (ACE) -remmer / angiotensine-receptorblokker (ARB) / angiotensine-receptor-nefrilysinememmer (ARNI)
6. Vrouwelijke patiënten mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Mannelijke patiënten (inclusief mannen die vasectomieën hebben gehad), omdat er mogelijk een risico bestaat dat het geneesmiddel wordt uitgescheiden in het ejaculaat, moeten barrièremethoden gebruiken gedurende de duur van het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmedicatie. Alle patiënten, indien seksueel actief, moeten een van de volgende zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens het bezoek aan Screening tot 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP):
* Hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van ovulatie, intra-uterine apparaat (IUD) of intra-uterine hormoonvrijmakingssysteem (IUS) plus barrière (bijv. Man met condoom of vrouw met diafragma of cervicale kap).
* Vasectomie plus barrière.
* Vrouw is chirurgisch steriel gedurende 6 maanden of postmenopauzaal gedurende 1 jaar. Permanente sterilisatie omvat hysterectomie, bilaterale ovariëctomie, bilaterale salpingectomie en / of gedocumenteerde bilaterale eileidersafsluiting ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening. Vrouwtjes worden als postmenopauzaal beschouwd als ze amenorroe hebben gehad gedurende ten minste 1 jaar na het stoppen van alle exogene hormonale behandelingen, en het follikelstimulerend hormoon (FSH) is in het postmenopauzale bereik.
* Mannelijke patiënten met postmenopauzale partners.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, worden van het

onderzoek uitgesloten.
1. Ontoereikende echocardiografische akoestische vensters.
2. Een van de volgende ECG-afwijkingen (a) QTcF> 480 ms (correctie van Fridericia, niet toe te schrijven aan stimulatie of verlengde QRS-duur, gemiddelde drievoudige screening-ECG's) of (b) tweedegraads atrioventriculair blok type II of hoger bij een patiënt wie heeft geen pacemaker.
3. Overgevoeligheid voor MYK 491 of voor een van de bestanddelen van de MYK 491-formulering.
4. Actieve infectie zoals klinisch aangegeven zoals bepaald door de onderzoeker.
5. Voorgeschiedenis van maligniteit van welk type dan ook binnen 5 jaar voorafgaand aan Screening, met uitzondering van de volgende chirurgisch uitgesneden kankers die meer dan 2 jaar voorafgaand aan Screening optreden: in situ baarmoederhalskanker, niet-melanomateuze huidkanker, ductaal carcinoom in situ en niet-metastatische prostaat kanker.
6. Positieve serologische test bij screening voor infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV).
7. Leverfunctiestoornissen (gedefinieerd als alanine-aminotransferase [ALT] / aspartaataminotransferase [AST]> 3 maal de bovengrens van normaal [ULN] en / of totaal bilirubine [TBL]> 2 maal ULN).
8. Ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als de huidige geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] <30 ml / min / 1,73 m2 door vereenvoudigde wijziging van het dieet in de nierziektevergelijking [sMDRD]).
9. Serumkalium <3,5 of> 5,5 mEq / L.
10. Alle blijvend buiten het bereik liggende veiligheidslaboratoriumparameters (chemie, hematologie, urineanalyse), die door de onderzoeker en de medische toezichthouder als klinisch significant worden beschouwd.
11. Geschiedenis of bewijs van enige andere klinisch significante aandoening, aandoening of ziekte (inclusief middelenmisbruik) die, naar de mening van de onderzoeker of de MyoKardia-arts, een risico zou vormen voor de veiligheid van de patiënt of de evaluatie, procedures, voltooiing van het onderzoek, of leiden tot voortijdige terugtrekking uit het onderzoek.
12. Deelgenomen aan een klinische studie waarbij de patiënt een onderzoeksgeneesmiddel ontving (of momenteel een hulpmiddel voor onderzoek gebruikt) binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening, of ten minste 5 keer de respectieve eliminatiehalfwaardetijd (welke van beide het langst is).
13. Eerdere deelname aan een klinische studie met MYK-491, met uitzondering van het feit dat patiënten die deelnamen aan het onderzoek of schermfalen vertoonden in een deel van deze studie, aan het andere deel kunnen deelnemen, dwz patiënten kunnen zich inschrijven in Deel 1 (SAD) gevolgd door Deel 2 (MAD) of Deel 2 (MAD) gevolgd door Deel 1 (SAD), met de volgende voorbehouden:
* Als de patiënt een aanhoudend ongewenst voorval (AE) heeft, een ernstige bijwerking (SAE) heeft gehad of aan een stopcriterium heeft voldaan, moet de onderzoeker contact opnemen met de sponsor voordat hij de patiënt in een volgend cohort inschrijft.
* Patiënten moeten ten minste 1 week worden uitgespoeld na het einde van de MAD-dosering voorafgaand aan de SAD-dosering, of aan het einde van de

SAD-dosering voorafgaand aan MAD-dosering.
* Patiënten hoeven niet opnieuw te screenen als de MAD-screening plaatsvond binnen 12 weken na de eerste SAD-dosering of als de SAD-screening plaatsvond binnen 12 weken na de eerste MAD-dosering. Onderzoekers moeten nagaan of patiënten klinisch stabiel zijn en er zijn in de tussentijd geen uitsluitingen opgetreden; als er> 12 weken zijn verstreken of als er klinische instabiliteit is, moeten de patiënten opnieuw worden gescreend.
14. Niet in staat om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen / -vereisten, waaronder met name het aantal vereiste overnachtingen op de klinische locatie.
15. Is in dienst van, of is een eerstegraads familielid van iemand in dienst van MyoKardia of Sanofi, de onderzoeker, of zijn / haar personeel of familie.
16. Bij screening, symptomatische hypotensie of systolische bloeddruk (BP)> 170 mmHg of <90 mmHg, of diastolische bloeddruk> 95 mmHg of HR <50 bpm. De hartfrequentie en BP zijn het gemiddelde van 3 metingen die minstens 1 minuut van elkaar verwijderd zijn.
17. Huidige angina pectoris.
18. Recent (<90 dagen) acuut coronair syndroom.
19. Coronaire revascularisatie (percutane coronaire interventie [PCI] of kransslagader bypass-transplantaat [CABG]) binnen de voorgaande 3 maanden.
20. Recente (<90 dagen) ziekenhuisopname voor hartfalen, gebruik van chronische IV inotrope therapie of andere cardiovasculaire gebeurtenissen (bijvoorbeeld cerebrovasculair accident).
21. Niet-gecorrigeerde ernstige valvulaire ziekte.
22. Verhoogde troponin I (> 0,15 ng / ml) bij screening, op basis van centrale laboratoriumbeoordelingen. Opmerking: Centrale laboratoriumtest van troponine I ULN is 0,03 ng / ml.
23. Aanwezigheid van diskwalificerende hartritmes die studie-ECG of echocardiografische beoordelingen uitsluiten, waaronder: (a) Huidige atriale fibrillatie, (b) recente (<2 weken) aanhoudende atriale fibrillatie, of (c) frequente premature ventrikelcontracties. Opmerking: Patiënten met actieve cardiale resynchronisatietherapie (CRT) of pace-maker (PM) komen in aanmerking als ze ten minste 2 maanden eerder zijn gestart zonder dat ze van plan waren CRT- of PM-instellingen tijdens het onderzoek te wijzigen.
24. Een levensverwachting van <6 maanden.

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:	09-08-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MYK-491
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO Datum:	20-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2018-002239-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03447990
CCMO	NL68856.042.19