

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van de veiligheid en tolerantie van E5555 en de effecten ervan op merkers van intravasculaire ontsteking bij patiënten met een kransslagaderaandoening

Gepubliceerd: 11-12-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

De primaire doelstellingen van de studie zijn: het beoordelen van de veiligheid en tolerantie van E5555 bij patiënten met kransslagaderaandoeningen (CAD) (herzien bij amendement 01). De secundaire doelstellingen zijn: het effect bepalen van E5555 op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33893

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LANCELOT 201

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronisch hartlijden, Kransslagaderaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PRA Belgium BVBA

Overige ondersteuning: EISAI Medical Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atherosclerosis, coronair hartlijden, PAR

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Zie doel van het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

zie doel van het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ongewenste aggregatie van bloedplaatjes bij gescheurde atherosclerotische plaques draagt beduidend bij tot occlusieve vasculaire aandoeningen zoals onstabiele angina, myocardiaal infarct en CVA. De blootstelling van Tissue Factor van de lipidenrijke kern van de plaque leidt lokaal tot de vorming van Thrombine. Thrombine, een potente plaatjesagonist, stimuleert de plaatjesactivatie en zorgt voor aantrekking van meer plaatjes ter hoogte van gescheurde plaque (vasculaire wond van de bloedwand). Omdat Thrombine een centrale rol speelt in arteriële thrombogenesis, is één van de doelstellingen, zoals de meeste atherothrombotische middelen, het blokkeren van z'n generatie of het inhiberen van z'n activiteit.

Thrombine triggert plaatjesactivatie met behulp van een reeks G-proteïne gekoppelde protease-geactiveerde receptoren (PARs). In mensen is PAR-1 de belangrijkste Thrombine receptor molecule, alhoewel PAR-4 ook aanwezig is op het plaatjesoppervlak.

E5555 inhibeert omkeerbaar de thrombine-gemedieerde activering van PAR-1 door binding aan PAR-1, vermoedelijk aan of dichtbij de ligandbindende plaats.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van de studie zijn: het beoordelen van de veiligheid

en tolerantie van E5555 bij patiënten met kransslagaderaandoeningen (CAD) (herzien bij amendement 01).

De secundaire doelstellingen zijn: het effect bepalen van E5555 op (a) de incidentie van major adverse cardiovascular events (MACE) (cardiovasculair overlijden, myocardiinfarct, beroerte en refractaire ischemie) en (b) inhibitie van de bloedplaatjesaggregatie (in geselecteerde centra bij patiënten die bereid zijn om deel te nemen aan dit studieonderdeel) (Herzien bij amendement 01 en 02).

De exploratieve doelstelling die nagestreefd wordt, is het effect bepalen van E5555 op de endovasculaire ontstekingsprocessen waarvan men denkt dat ze deel uitmaken van de pathogenese van CAD.

Daarnaast zal de farmacokinetiek van E5555 en de metabolieten ervan bepaald worden; geselecteerde centra zullen uitgebreide plasmastalen nemen voor meting van de concentratie van E5555 en de metabolieten ervan om de relatie tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van E5555 te evalueren (herzien bij amendement 01 en 02).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.

Ongeveer 140 gekwalificeerde centra in de VS, Canada, Europa, Israël, India, Australië en Zuid-Amerika zullen geselecteerd worden voor deelname.

600 patiënten in 4 behandelingsarmen:

- 1.E5555 50 mg (één 50 mg werkzaam tablet en twee 100 mg placebotabletten) po eenmaal daags gedurende 24 weken (168 dagen)
- 2.E5555 100 mg (één 50 mg placebotablet, één 100 mg werkzaam tablet en één 100 mg placebotablet) po eenmaal daags gedurende 24 weken (168 dagen)
- 3.E5555 200 mg (één 50 mg placebotablet en twee 100 mg werkzame tabletten) po eenmaal daags gedurende 24 weken (168 dagen)
- 4.Placebo (één 50 mg placebotablet en twee 100 mg placebotabletten) po eenmaal daags gedurende 24 weken (168 dagen)

Inschatting van belasting en risico

Uit dierstudies is gebleken dat E5555 zich bindt aan melanine (een stof in het oog die onze ogen beschermt tegen UV-straling van de zon) in het oog. In de studies bij gezonde vrijwilligers maakten sommige proefpersonen melding van ongewenste voorvallen of bijwerkingen aan de ogen (zie onder).

310 gezonde vrijwilligers namen minstens 1 dosis E5555 in 10 eerdere onderzoeksstudies. De meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen bij gebruik van E5555 in doses tot 600 mg/dag zijn hoofdpijn, duizeligheid, faryngolaryngeale pijn (keelpijn), hoesten, pijn op de borst, blauwe plekken, droge lippen en misselijkheid. De meeste van deze bijwerkingen waren licht of matig ernstig.

De volgende oogproblemen werden nu en dan gemeld als ongewenste voorvallen

tijdens klinische studies en worden beschouwd als lichte bijwerkingen: troebel zicht, rode ogen, conjunctivitis (rood, jeukend oog met afscheiding), pijnlijke, jeukende en geïrriteerde ogen.

E5555 is een bloedplaatjesremmer. Dit betekent dat het product het risico op bloedingen kan verhogen, vooral bij mensen die een ingrijpende operatie moeten ondergaan. Er is geen medicatie die de effecten van E5555 op bloedplaatjes kan stoppen of voorkomen. Voor sommige mensen kan een transfusie met bloedplaatjes de effecten van E5555 op de bloedplaatjes, indien nodig, wel omkeren. Als u tijdens de studie een zware operatie moet ondergaan, breng dan uw studiearts of het studiepersoneel op de hoogte.

Het aantal gemelde bloedingen in deze 10 vorige onderzoeksstudies bij gezonde vrijwilligers was zeer laag; bloedneuzen, rode ogen, bloedend tandvlees, meer blauwe plekken en langer vloeien van bloed uit plaatsen waar bloed afgenomen werd werden wel gemeld. Dit waren steeds lichte bijwerkingen.

Bij een kleine klinische studie bij vrijwilligers, waarbij erg hoge dosissen van E5555 werden gebruikt (waaronder 800 en 1200 mg), hadden sommige vrijwilligers een onregelmatig hartritme op de elektrocardiogram (ECG), en dit is bekend als *QT prolongatie*. Deze bevinding werd opgemerkt bij een klein aantal vrijwilligers dat een hogere dosis E5555 kreeg: de dosis varieerde van 4 tot 24 maal de hoeveelheid die u kan krijgen tijdens uw deelname aan deze klinische studie. Geen enkele van de deelnemers had een bijwerking gerelateerd aan dit onregelmatige hartritme.

Het is bewezen dat grote stijgingen van de QT interval prolongatie geassocieerd zijn met ernstige defecten van het hartritme (aritmie) en kan in zeldzame gevallen tot de dood leiden.

Contactpersonen

Publiek

PRA Belgium BVBA

E19 Business Park, Battelsesteenweg 455B
2800 Mechelen
België

Wetenschappelijk

PRA Belgium BVBA

E19 Business Park, Battelsesteenweg 455B

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)

1. Leeftijd 45 tot en met 80 jaar.
2. Mannen en vrouwen (vrouwen die kinderen kunnen baren moeten een geschikte anticonceptiemethode gebruiken)
3. Bevestigd coronair hartlijden gedefinieerd als 1 van de volgende:
 - a. Post-ACS (>4weken) of MI (>4weken) of Post-PCI (>4weken) of CABG (>12weken) of
 - b. Angina pectoris met gedocumenteerde (ECG of beeldvorming) ischemie of
 - c. Angiografisch gedocumenteerde lesie die een coronaire arterie * 70% vernauwd en een hoog risico heeft gedefinieerd als volgend:
 - a. Screening hsCRP * 3.0 mg/L
 - b. Voorgeschiedenis van diabetes mellitus, onder Rx behandeling
 - c. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van perifeer arteriële aandoening
 - d. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van thrombo-embolische TIA of beroerte > 1 jaar voor screening.
 - e. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van carotid artery disease
4. Alle patiënten moeten lage dosis aspirine (75-325mg) en/of clopidogrel 75 mg eens per dag krijgen. Ticlopidine 250 mg 2 maal per dag met of zonder lage dosis aspirine is eveneens toegelaten. Deze medicaties moeten minstens gedurende 1 maand genomen worden voor screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet bereid of niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven
2. Voorgeschiedenis van verworven of aangeboren bloedingsstoornis, coagulopathie of plaatjesstoornis
3. Recent trauma of zware operatie (in de 30 dagen voorafgaand aan de screening/baseline)
4. Bewijs van actieve pathologische bloeding bij screening/baseline of voorgeschiedenis van bloeding (zoals gastrointestinale of urogenitale bloedingen) in de laatste 6 maanden voorafgaand aan het screening/baseline-bezoek, tenzij de oorzaak ervan zeker weggenomen is
5. Voorgeschiedenis van intracraniale bloeding, bijv. hersenbloeding, subduraal hematoom, meningeale bloeding) of voorgeschiedenis van hemorragische retinopathie
6. Voorgeschiedenis van ischemische cerebrovasculair incident of transient ischemic attack in het jaar vóór de screening/baseline of bekend structureel cerebrovasculair letsel (bijv. arterioveneuze misvorming [AVM], aneurysme)
7. Hematologische afwijkingen: INR > 1,5 of PTT > 1,5 x ULN, plaatjestelling <100 x 10³/L, hemoglobine < 10 g/dl bij screening/baseline-bezoek (dag 1)
8. Voorgeschiedenis van NYHA class III of IV congestief hartfalen of voorgeschiedenis van ernstige, ongecontroleerde hartritmestoornissen bij screening/baseline
9. Significante (bepaald door onderzoeker) cardiovasculaire events binnen de 30 dagen voor screening of nieuw voorgeschreven of dosiswijzigingen van cardiovasculaire geneesmiddelen binnen de 30 dagen voor screening.
10. Geplande electieve operatie of grote invasieve ingrepen gepland vanaf 30 dagen vóór de screening tot beëindiging van de studie (de beslissing over wat precies een grote invasieve ingreep is, wordt genomen door de onderzoeker in combinatie met controle en goedkeuring door de Medical Monitor)
11. Onstabiele diabetes die frequente aanpassingen van de medicatie (buiten insuline) vereist in de 30 dagen vóór het screening/baseline-bezoek
12. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van chronische leveraandoening en/of ALT of AST > 3 x ULN of totale bilirubine > 1,5 x ULN bij screening/baseline (tenzij de abnormale bilirubinewaarde secundair is aan het syndroom van Gilbert)
13. Voorgeschiedenis van reumatologische of auto-immune aandoeningen
14. Significante nierfunctiestoornis, gedefinieerd als een creatinineklaring van < 30ml/min
15. Voorgeschiedenis van kanker (andere dan basale celcarcinoom, cervicaal carcinoom in situ of laaggradige prostaatkanker), tenzij adequaat behandeld zonder teken van recurrentie van de ziekte gedurende minstens 2 jaar
16. Recente (in de 14 dagen voorafgaand aan de screening/baseline), significante infectie of voorgeschiedenis van chronische infecties met recurrentie < 14 dagen vóór het screening/baselinebezoek en/of die een continue behandeling met antibiotica vereisen
17. Gebruik van een van de volgende geneesmiddelen in de 30 dagen voorafgaand aan het screening/baselinebezoek en gedurende de volledige studie:
 - o Orale antithrombotica buiten aspirine (dagelijkse aspirinedosis van 325 mg of lager) en/of clopidogrel (75 mg chronisch; aanvangsdosis toegelaten) en/of ticlopidine (250mg BID)
 - o Anticoagulantia (bijv. coumadine, warfarine)
 - o Fibrinolytica (bijv. tPA, streptokinase, urokinase)
 - o NSAID*s, behalve occasioneel gebruik
 - o COX-2-inhibitoren (andere dan occasioneel gebruik)
 - o Krachtige en matige CYP (globale) 3A4-inhibitoren (zie Bijlage 8)
 - o Geselecteerde CYP 2D6-substraten (zie Bijlage 8)

o Plantaardige producten met eigenschappen die de bloeplaatjesaggregatie tegengaan:

* ginkgo biloba

* paardenkastanje (Aesculus hippocastanum)

18. Gebruik van andere experimentele geneesmiddelen of systemen in de 30 dagen (12 weken voor experimentele systemen, bijv. niet goedgekeurde stents) vóór het screening/baselinebezoek

19. Zwangerschap of vrouwen die borstvoeding geven

20. Gebruik van illegale drugs of alcoholmisbruik tot 3 maanden voor de screening of gedurende de studie

21. Duidelijke verlenging van de QT/QTc interval (>500 ms of >60 msec over baseline) bij de Screening (Dag -21 tot -1) of Baseline visites (Dag 1).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-05-2008
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	E5555
Generieke naam:	/

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-04-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-09-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2005-006029-94-NL
CCMO	NL20255.098.07