

# Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar het voorkómen van hernieuwde cardiovasculaire gebeurtenissen met subcutaan canakinumab, 1 keer per 3 maanden, bij stabiele patiënten na een doorgemaakt hartinfarct en een verhoogd hsCRP (CANTOS studie, CACZ885M2301)

Gepubliceerd: 29-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primair: aantonen van de superieure werking van minstens 1 dosering canakinumab in vergelijking met placebo bij de vermindering van nieuwe cardiovasculaire complicaties (CV overlijden, niet-fataal MI en CVA) bij een populatie van klinisch stabiele...

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO           |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt           |
| <b>Type aandoening</b>      | Kransslagaderaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek     |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON35757

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CANTOS

### Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

**Synoniemen aandoening**

secundaire preventie na een hartinfarct

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma BV

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** canakinumab, hartinfarct, preventie, type 2 diabetes

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Optreden van CV overlijden, niet-fataal MI en CVA.

**Secundaire uitkomstmaten**

Opname vanwege acute revascularisatie t.g.v. instabiele angina pectoris,  
overlijden onafhankelijk van oorzaak, ontstaan new onset diabetes,  
bijwerkingen.

**Toelichting onderzoek****Achtergrond van het onderzoek**

Atherosclerose is een ziekte die wordt gekarakteriseerd door een hoge mate van ontsteking. Ontstekingsmediatoren zijn nauw betrokken bij de gebeurtenissen die leiden tot het ontstaan, de toename en de ruptuur van plaques. Risicofactoren zoals hyperlipidemie versterken het ontstekingsproces. Interleukines zijn belangrijke mediators bij de chronische vasculaire ontstekingsreactie bij hart- en vaatziekten. Het ontbreken van IL-1\* of de ablatie van de IL-1 receptor blijken de Ernst van de atherosclerose te verminderen in muismodellen. Aldus is het tegengaan van de ontstekingsreactie via het IL-1\* een belangrijk en aantrekkelijk doel bij atherosclerose ter vermindering van de ontsteking van de vaatwand.

Canakinumab (ACZ885) is een volledig humaan IL-1\* monoklonaal antilichaam dat

bindt aan IL-1\* en aldus de interactie tussen dit cytokine en haar receptoren blokkeert. Zo wordt de activiteit van IL-1\* te niet gedaan. Het tegengaan van de ontstekingsreactie en de verlaging van het high sensitive C-reatieve proteïne (hsCRP, een onafhankelijke risicofactor voor nieuwe cardiovasculaire complicaties) en andere ontstekingsmarkers door canakinumab is aangetoond middels een acute fase respons bij patiënten met Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS) en reumatoïde artritis en is bevestigd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus. Daarom verwachten wij dat canakinumab het risico op herhaalde belangrijke complicaties zal verminderen bij patiënten met een recent hartinfarct via het voorkómen van vaatwandontsteking ten gevolge van IL-1\* en van endotheliale disfunctie.

Type 2 diabetes wordt ook gekarakteriseerd door een hoge mate van inflammatie. Preklinische resultaten lijken te wijzen op een sleutelrol van IL-1\* bij de vernietiging van  $\beta$ -cellen van de pancreas bij type 2 diabetes. IL-1\* antagonisme remt het afsterven en verhoogt de proliferatie van  $\beta$ -cellen en verhoogt de insulinesecretie en  $\beta$ -gevoeligheid. Behandeling met canakinumab zou dus de destructie van  $\beta$ -cellen kunnen tegengaan en aldus het ontstaan van type 2 diabetes kunnen voorkomen of vertragen, wat met de huidige middelen nog niet mogelijk is.

Het primaire doel van deze studie is om de hypothese te testen dat de behandeling met canakinumab leidt tot een vermindering van nieuwe cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct en een verhoogd hsCRP. Een 2e hypothese is dat de behandeling met canakinumab new onset diabetes kan voorkomen bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct en prediabetes.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: aantonen van de superieure werking van minstens 1 dosering canakinumab in vergelijking met placebo bij de vermindering van nieuwe cardiovasculaire complicaties (CV overlijden, niet-fataal MI en CVA) bij een populatie van klinisch stabiele post-MI patiënten met een verhoogd hsCRP, die standaardbehandeling krijgen.

Secundair: Als primaire doel, maar samengesteld eindpunt CV overlijden, niet fataal MI, CVA, opname vanwege acute revascularisatie t.g.v. instabiele angina pectoris. Idem samengesteld eindpunt overlijden onafhankelijk van oorzaak, niet-fataal MI, CVA. Idem overlijden onafhankelijk van oorzaak. Ontstaan new onset diabetes. Veiligheid.

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen en placebocontrole. Prescreening naar verhoogd hsCRP.

Randomisatie (1:1:1:1\*) naar behandeling met:

1. Canakinumab 50 mg (s.c. injecties week 1 en 3, daarna 1x/3 maanden)

2. Canakinumab 150 mg (s.c. injecties week 1 en 3, daarna 1x/3 maanden)
3. Canakinumab 300 mg (s.c. injecties week 1 en 3, daarna 1x/3 maanden)
4. Placebo.

Event-driven studie, verwachte duur ca. 6 jaar.

Onafhankelijke DSMB.

2 effectiviteitsinterim analyses: na ca. 50 en 75% van de beoogde events beschikbaar zijn.

Ca 17.200 patiënten, 275 in NL

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Behandeling met canakinumab of placebo.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Maximale studieduur ca. 6 jaar. 5 bezoeken in 1e 3 maanden, daarna om de 3 maanden. Duur 1-2 uur.

Lichamelijk onderzoek jaarlijks.

Bloedonderzoek 1e jaar 8x, daarna 2x/jaar, 20-55 ml per keer. Bij screening ook HIV en hepatitis B-C. Optioneel farmacogenetisch/-genomics bloedonderzoek (3x 10 ml).

Zwangerschapstest (indien relevant) 2x.

ECG jaarlijks.

TBC onderzoek bij screening (bloed), z.n. X thorax.

Onderzoek naar maculadegeneratie elke 6 maanden.

EQ-5D vragenlijst (in NL niet de overige vragenlijsten) 6x in 1e jaar en jaar 3 en 4.

Adviezen i.z. gezonde levenswijze.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Novartis

Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
NL

### **Wetenschappelijk**

Novartis

Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
NL

## 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)

- \* Vrouwen (niet vruchtbaar of adequate anticonceptie) en mannen \*18 jaar.
- \* MI met of zonder ST elevatie (gedetailleerde criteria zie protocol) minimaal 30 dagen voor randomisatie.
- \* hsCRP \* 2 mg/L bij de prescreening (\* 28 dagen na MI of PCI).

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Zwangerschap, borstvoeding.
- \* Geplande CABG of PCI.
- \* Grote niet-cardiale chirurgie of endoscopie in de afgelopen 6 maanden.
- \* Multi-vessel CABG in de afgelopen 3 jaar.
- \* Symptomatisch klasse IV hartfalen.
- \* Ongecontroleerde hypertensie.
- \* Ongecontroleerde diabetes.
- \* Eerdere maligniteit, behalve basocellulair carcinoom van de huid.
- \* Voorgeschiedenis, tekenen van of risicofactoren voor actieve TBC infectie (zie protocol voor details).
- \* Voorgeschiedenis van of huidige chronische of recidiverende infectieziekte.
- \* Verdenking op of vastgestelde immuun-compromitterende situatie.
- \* Vaccinatie met levend vaccin in de laatste 3 maanden of voorzien tijdens de studie.

- \* Biologicals met invloed op het immuunsysteem.
- \* Levenbedreigende aandoening met een levensverwachting van < 5 jaar, behoudens vasculaire ziekte.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blinding:        | Dubbelblind           |
| Controle:        | Placebo               |
| Doel:            | Preventie             |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-09-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 260                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Ilaris                                           |
| Generieke naam: | canakinumab                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 29-07-2011       |
| Soort:          | Eerste indiening |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-08-2011         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-10-2011         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-12-2011         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-01-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-01-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-03-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-04-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 14-06-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-07-2012         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-01-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-06-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 27-02-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-03-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-07-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-09-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-10-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 30-01-2015         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-07-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-08-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-10-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-01-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-02-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-07-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-10-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-11-2016         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-11-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-01-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-11-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-09-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-01-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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**

Ander register

EudraCT

CCMO

**ID**

clinicaltrials.gov, registratienummer n.n.b.

EUCTR2010-022970-14-NL

NL36844.018.11