

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch fase-IIb-multicenteronderzoek met parallelle groep naar de beoordeling van veranderingen van coronaire plaques met RVX000222, zoals vastgesteld met intravasculaire echografie

Gepubliceerd: 09-08-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primaire doelstelling: Het onderzoeken van het effect van RVX000222 op de verandering in de last van coronaire atherosclerose, zoals gemeten door het percentage atheroomvolume (PAV) bij patiënten met coronaire hartziekte en een laag gehalte HDL-C die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35848

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASSURE I

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Coronaire hartziekte, vernauwing kransslagader

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Resverlogix Corp.

Overige ondersteuning: sponsor Resverlogix

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: apoA-I synthese, coronaire hartziekte, intravasculaire echografie, veranderingen van coronaire plaques

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De nominale verandering in percentage atheroomvolume (PAV) van de uitgangssituatie tot 26 weken na randomisatie, zoals bepaald door intravasculaire echografie (IVE) binnen de met RVX000222 behandelde groep.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- De nominale verandering in percentage atheroomvolume (PAV) van de uitgangssituatie tot 26 weken na randomisatie, zoals bepaald door intravasculaire echografie (IVE) binnen de met RVX000222 behandelde groep in vergelijking tot de placebogroep.
- De nominale verandering in totaal atheroomvolume (TAV) van de uitgangssituatie tot 26 weken na randomisatie, zoals bepaald door intravasculaire echografie (IVE) in de met RVX000222 behandelde groep evenals in vergelijking tot de placebogroep.
- De nominale verandering in totaal atheroomvolume (TAV) voor het subsegment van 10 mm met de hoogste ziektelast in de uitgangssituatie, binnen de met

RVX000222 behandelde groep evenals vergeleken met de placebogroep.

- Het deel van de patiënten met afname van coronaire atherosclerose, gedefinieerd als een verandering in percentage atheroomvolume (PAV) van minder dan nul (d.w.z. elke vermindering in PAV) van de uitgangssituatie tot 26 weken daarna.
- Percentage verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in HDL-C, apoA-I en HDL-subklassen op diverse tijdstippen binnen de met RVX000222 behandelde groep evenals vergeleken met de placebogroep.
- Incidentie van ongewenste voorvallen per behandelingsgroep, waaronder Major Adverse Cardiac Events (MACE) (overlijden, myocardinfarct (MI), CVA, coronaire revascularisatie, ziekenhuisopname voor acuut coronair syndroom (ACS) of hartfalen).

Oriënterende eindpunten

- Correlaties tussen veranderingen in atheroomlast (PAV en TAV) en percentage verandering in lipidebiomarkers (HDL-C, apoA-I, HDL-subklassen).
- Verandering in kenmerken van de plaquesamenstelling door middel van intravasculaire beeldvorming binnen de met RVX000222 behandelde groep, evenals vergeleken met placebo op een subset van de patiënten.
- Evaluatie van de farmacokinetische C-min waarden op verschillende tijdstippen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met coronaire hartziekte hebben gewoonlijk een hoge concentratie LDL-cholesterol. Het andere bloedcholesterol, HDL-cholesterol, blijkt mensen met coronaire hartziekte te beschermen tegen nieuwe hartinfarcten of hersenbloedingen.

In eerder onderzoek is een verband aangetoond tussen de concentratie HDL-cholesterol en het risico op coronaire hartziekte: mensen met een hogere concentratie HDL-cholesterol hebben minder kans op hartziekte. Resverlogix heeft deze studie ontworpen om aan te tonen dat RVX000222 het risico op coronaire hartziekte zal verlagen door HDL-cholesterol te doen toenemen of de werking van HDL-cholesterol te verbeteren. Dit zal worden geanalyseerd met intravasculaire echografie

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het onderzoeken van het effect van RVX000222 op de verandering in de last van coronaire atherosclerose, zoals gemeten door het percentage atheroomvolume (PAV) bij patiënten met coronaire hartziekte en een laag gehalte HDL-C die volgens een klinische indicatie een angiografie nodig hebben.

Secundaire doelstellingen:

- Het onderzoeken van het effect van RVX000222 op de verandering in totaal atheroomvolume (TAV), op veranderingen in het arteriesubsegment van 10 mm met de hoogste ziektelast en dat de grootste hoeveelheid ziek weefsel bevat en op het percentage patiënten dat afname van coronaire atherosclerose vertoont.
- Het onderzoeken van het effect van RVX000222 op biomarkers (HDL-C, apoA-I, HDL-subklassen) op diverse tijdstippen.
- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van RVX000222.

Oriënterende doelstellingen

- Het bepalen van de relatie tussen veranderingen in lipideparameters en veranderingen in maten van atheroomlast.
- Het onderzoeken van het effect van RVX000222 op de plaquesamenstelling.
- Het onderzoeken van de farmacokinetiek van RVX000222.

Onderzoeksopzet

dubbelblind, placebogecontroleerd, 2-armig onderzoek met parallelle groep (indelingsverhouding 3:1) met een 26 weken durende periode van actieve behandeling. In dit onderzoek wordt RVX000222 met een dagelijkse dosis van 200 mg of een overeenkomende placebo dagelijks toegediend aan patiënten met een

laag HDL-C-gehalte die volgens een klinische indicatie coronairangiografie nodig hebben.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na randomisatie ontvangen patiënten RVX000222 met een dosis van 200 mg per dag of een overeenkomende placebo dagelijks gedurende 26 weken, samen met standaardtherapieën. De klinische veiligheid wordt bij elk bezoek beoordeeld. Controles kunnen bestaan uit lichamelijk onderzoek, metingen van de vitale functies en klinische laboratoriummetingen, waaronder lipidenonderzoeken, biomarkers voor cardiovasculair risico en laboratoriumonderzoeken naar de veiligheid. Alle patiënten ondergaan een coronaire intravasculaire echografie bij het vaststellen van de uitgangssituatie en na 26 weken.

Inschatting van belasting en risico

Zie voor alle details het studie schema op pagina 47 van het protocol.

Zie ook E4, E6 en E9 voor belasting en mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Resverlogix Corp.

279 Midpark Way SE, Suite 202
AB T2X 1M2, Calgary
CA

Wetenschappelijk

Resverlogix Corp.

279 Midpark Way SE, Suite 202
AB T2X 1M2, Calgary
CA

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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten ≥ 18 jaar voor wie volgens een klinische indicatie een coronairangiografie is gepland.
2. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dat wil zeggen, vrouwen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn en zich in de periode tussen de menarche en 1 jaar na de menopauze bevinden, moeten op het moment van inschrijving een negatieve uitslag op een zwangerschapstest in serum hebben en ermee akkoord gaan om een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen (bijvoorbeeld het gebruik van orale anticonceptiemiddelen of Norplant®), een betrouwbaar barrièremiddel (pessarium met zaaddodende gel, cervixkapje met zaaddodende gel, condooms met zaaddodend middel, spiraaltje, partner met vasectomie of seksuele onthouding) gedurende het onderzoek en één maand na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
3. Huidig (lokaal lab korter dan 30 dagen vóór bezoek 1) gehalte HDL-C van ≤ 45 mg/dl (1,2 mmol/l) voor vrouwen
HDL-C van ≤ 40 mg/dl (1,0 mmol/l) voor mannen.
4. Naar de mening van de onderzoeker kunnen patiënten die momenteel geen statinetherapie volgen starten met ofwel atorvastatine (10 mg, 20 mg of 40 mg) ofwel rosuvastatine (5 mg, 10 mg of 20 mg) bij bezoek 1.
5. Naar de mening van de onderzoeker kunnen patiënten die momenteel wel een statinetherapie volgen, maar anders dan atorvastatine (10 mg, 20 mg of 40 mg) of rosuvastatine (5 mg, 10 mg of 20 mg), overstappen op rosuvastatine (5 mg, 10 mg of 20 mg) bij bezoek 1.
6. Patiënten moeten voldoen aan alle volgende criteria bij de coronairangiografieprocedure:
 - A. Volledige coronaire circulatie:
 - * Angiografisch bewijs van coronaire hartziekte, zoals gedefinieerd door ten minste één laesie in een van de drie belangrijkste natuurlijke kransslagaderen die zorgt voor $>20\%$ vermindering van de lumendiameter, vastgesteld door angiografische visuele schatting of voorgeschiedenis van percutane coronaire ingreep (PCI).
 - * Dit bloedvat hoeft niet de doelkransslagader voor IVE te zijn.
 - * Vaten met eerdere PCI mogen niet worden gebruikt als doelkransslagader.
 - B. Linker kransslagader:
 - * Mag geen vermindering in lumendiameter $>50\%$ hebben, vastgesteld door angiografische

visuele schatting.

C. Doelkransslagader voor IVE

- * Moet toegankelijk zijn voor de IVE-katheter.
 - * Moet een vermindering in lumendiameter $< 50\%$ hebben, vastgesteld door angiografische visuele schatting over de hele lengte van een segment van ten minste 40 mm (het *doelsegment*). Een laesie van maximaal 60% stenose is toegestaan, distaal van het doelsegment. Eén aftakking van het *doelvat* mag een vernauwing van maximaal $< 70\%$ hebben, vastgesteld door visuele schatting, zolang het doelsegment geen laesie $> 50\%$ bevat, op voorwaarde dat de aftakking in kwestie geen doel is voor PCI of een coronaire bypassoperatie (CABG).
 - * Heeft geen eerdere percutane coronaire ingreep of coronaire bypassoperatie ondergaan.
 - * Het doelvat is momenteel geen kandidaat voor een ingreep en ook geen waarschijnlijke kandidaat voor een ingreep in de komende 6 maanden.
 - * Het doelvat mag geen bypass zijn.
 - * Het doelvat mag geen vat zijn waarvoor een bypass is aangebracht.
 - * Het doelvat mag niet het vat zijn dat de oorzaak was van een eerder myocardinfarct (MI).
7. Ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming om deel te nemen aan dit onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante hartaandoening waarvoor coronaire bypass, PCI, harttransplantatie, chirurgische reparatie en/of vervanging nodig is, gedurende de loop van het onderzoek.
2. Elke electieve operatie waarvoor algehele anesthesie nodig is, gedurende de loop van het onderzoek.
3. Coronaire bypassoperatie (CABG) binnen de afgelopen 90 dagen.
4. Vroegere of huidige diagnose van ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV) of een gedocumenteerde linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van $< 25\%$, zoals vastgesteld door ventriculografie door middel van een contrastmiddel in de linker hartkamer, radionuclideventriculografie of echocardiografie; afwezigheid van een LVEF-meting bij een patiënt zonder vroegere of huidige diagnose van hartfalen sluit toegang tot het onderzoek niet uit.
5. Patiënten met aanwijzingen voor elektrofysiologische hartinstabiliteit, waaronder een medische voorgeschiedenis van ongecontroleerde ventriculaire ritmestoornissen, ongecontroleerd boezemfibrilleren/-fladderen of ongecontroleerde supraventriculaire tachycardie met een hartslag van de ventriculaire respons van > 100 slagen per minuut in rust binnen 4 weken vóór bezoek 1.
6. Aanwijzingen voor nierfunctiestoornis zoals bepaald door één van de volgende kenmerken:
 - * serumcreatinine $> 1,5$ mg/dl (> 133 $\mu\text{mol/l}$) door het centrale lab bij bezoek 1
 - * een berekende creatinine klaring minder dan 60 mL/min bij bezoek 1
 - * een medische voorgeschiedenis van dialyse
 - * het nefrotisch syndroom.
7. Het hebben van ongereguleerde hypertensie, gedefinieerd als 2 opeenvolgende metingen van de zittend gemeten systolische bloeddruk van > 160 mmHg of diastolische bloeddruk van

> 95 mmHG bij bezoek 1.

8. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, waarbij zwangerschap is gedefinieerd als de staat van een vrouw na bevruchting en tot aan de bevalling, bevestigd door een positieve β -hCG-laboratoriumtest (≥ 5 mIE/ml).

9. Huidige of recente (binnen 12 maanden vóór bezoek 1) behandeling met immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine).

10. Het gebruik van fibraten in elke dosis of van niacine/nicotinezuur in een dosis van 250 mg of meer binnen 90 dagen vóór bezoek 1.

11. Atorvastatine > 40 mg per dag bij bezoek 1.

12. Rosuvastatine > 20 mg per dag bij bezoek 1.

13. Triglyceriden > 400 mg/dl bij bezoek 1.

14. Elke medische of chirurgische gezondheidstoestand die de resorptie, de distributie, het metabolisme of de excretie van geneesmiddelen significant zou kunnen veranderen, waaronder maar niet beperkt tot een van de volgende toestanden: cholecystitis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of elke bypassoperatie van de maag.

15. Aanwijzingen voor een leveraandoening zoals bepaald door één van de volgende kenmerken:

- * een medische voorgeschiedenis van leverencefalopathie

- * een medische voorgeschiedenis van hepatitis-B, -C of -E

- * een medische voorgeschiedenis van oesofagusvarices

- * een medische voorgeschiedenis van portocavale shunt

- * Één van de volgende leverenzymen die > de bovengrens van de normaalwaarden (upper limit of normal, ULN) vastgesteld door het centrale lab bij bezoek 1: ALT, AST, GGT

16. Een totaal bilirubine > ULN vastgesteld door het centrale lab bij bezoek 1

17. Een medische voorgeschiedenis van maligniteit van enig orgaanstelsel, behandeld of onbehandeld, binnen de afgelopen 5 jaar, ongeacht of er aanwijzingen zijn voor lokale recidieven of metastasen, met uitzondering van gelokaliseerde basalecelcarcinoom van de huid.

18. Een medische voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor drugs- of alcoholverslaving binnen de afgelopen 12 maanden.

19. Elke chirurgische of medische gezondheidstoestand die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt aan een groter risico kan blootstellen door zijn/haar deelname aan het onderzoek, of de patiënt er waarschijnlijk van weerhoudt aan de vereisten van het onderzoek te voldoen of het onderzoek te voltooien.

20. Gebruik van andere experimentele geneesmiddelen en hulpmiddelen op het moment van inschrijving, of binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voor inschrijving, al naar gelang welke periode langer is.

21. Een medische voorgeschiedenis van niet-naleving van medische regimes of het niet bereid zijn om aan het onderzoeksprotocol te voldoen.

22. Elke aandoening die naar de mening van de onderzoeker de beoordeling en interpretatie van werkzaamheids- en/of veiligheidsgegevens zou vertekenen.

23. Personen die direct zijn betrokken bij de uitvoering van dit protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-03-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RVX000222
Generieke naam:	RVX000222

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-023801-36-NL

NCT01067820

NL36641.100.11