

Een fase 3b, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om het effect van dalcetrapib 600 mg te beoordelen op cardiovasculaire (CV) voorvallen bij volwassen patiënten met stabiele coronaire hartziekte (CHZ), met CHZ-risico-equivalenten of met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten (CVZ).

Gepubliceerd: 20-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

De doelen van deze studie zijn:- evalueren van het vermogen van dalcetrapib om de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verlagen bij volwassen patiënten met stabiel coronair hartlijden, CHD-risico-equivalenten of met een verhoogd risico op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37839

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

dal-OUTCOMES 2

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Cardiovasculaire ziekten, Coronaire Hartziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry: Hoffman- La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculaire voorvallen, dalcetrapib, dubbelblind, Fase 3b

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt van deze studie is de tijd tot het optreden van een van de componenten van het samengestelde eindpunt, bestaande uit

- Overlijden door CHD
- Niet-fataal MI
- Fatale en niet-fatale beroerte van ischemische oorsprong

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van deze studie zijn hieronder samengevat.

Tijd tot het eerste optreden van:

- Een samenstel van coronair hartlijden, niet-fataal MI, fatale en niet-fatale beroerte van ischemische oorsprong en coronaire revascularisatie
- Een samenstel van coronair hartlijden, niet-fataal MI, fatale en niet-fatale beroerte van ischemische oorsprong en ziekenhuisopname voor instabiele angina

- Een samenstel van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale

beroerte

- Mortaliteit door alle oorzaken

- Een samenstel van mortaliteit door alle oorzaken, niet-fataal MI en

niet-fatale beroerte

- Individuele componenten van het primaire eindpunt

- Coronaire revascularisatie, d.w.z. PCI of CABG, met inbegrip van een separate

analyse voor PCI en CABG

- Ziekenhuisopname door een instabiel angina

Procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor:

- Bloedlipidemarkers (TC, TG, HDL-C, LDL-C, Apo A1, Apo B)

- Biomarkers van het CV risico

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cardiovasculaire ziekten zijn wereldwijd een van de voornaamste oorzaken van vroegtijdig overlijden en een belangrijke oorzaak van invaliditeit, en dragen daardoor voor een groot deel bij aan de toenemende kosten van de gezondheidszorg.

Naast vele andere factoren is een verlaagd niveau van 'high density lipoproteïne cholesterol (HDL-C)' geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van coronaire hartziekten en heeft steeds meer aandacht gekregen als focuspunt voor behandeling.

Dalcetrapib is een stof die is geselecteerd voor zijn vermogen om de activiteit van plasma CETP te moduleren en HDL-C niveaus te verhogen. De momenteel nog lopende fase 3 cardiovasculaire morbiditeits en mortaliteits studie dal-OUTCOMES richt zich op een hele risico-volle patiënten populatie (patiënten

die recentelijk zijn opgenomen in het ziekenhuis voor ACS, maar die in stabiele toestand verkeren). Het is echter opgemerkt dat er ook een nog onvervulde behoefte is aan effectieve interventies die het cardiovasculaire rest-risico en microvasculaire complicaties kunnen verlagen in een patientengroep met een iets lager risico dan de dal-OUTCOMES patienten populatie. Daarom evalueert de sponsor in deze dal-OUTCOMES 2 studie het vermogen van dalcetrapib (in combinatie met de achtergrond therapie voor andere risico factoren) om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in volwassen patienten met stabiele coronaire hartziekte (CHZ), met CHZ-risico-equivalenten of met een verhoogd risico op cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit op basis van meerdere risico factoren voor cardiovasculaire ziekten te verlagen, door HDL-C te verhogen.

Doel van het onderzoek

De doelen van deze studie zijn:

- evalueren van het vermogen van dalcetrapib om de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verlagen bij volwassen patiënten met stabiel coronair hartlijden, CHD-risico-equivalenten of met een verhoogd risico op cardiovasculair lijden.
- beoordelen van de lange-termijnveiligheid en verdraagbaarheid van dalcetrapib
- evalueren van het effect van dalcetrapib op lipide-markers en biomarkers van het CV risico.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische parallelgroepstudie bij volwassen patiënten met stabiel coronair hartlijden, CHD-risico-equivalenten of met een verhoogd risico op cardiovasculair lijden.

Geschikte patiënten zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar 600 mg dalcetrapib of matchende placebo. De patiënten krijgen dalcetrapib tegen een achtergrond van gelijktijdige, op richtlijnen gebaseerde medische zorg voor patiënten met stabiel coronair hartlijden, CHD-risico-equivalenten of met een verhoogd risico op cardiovasculair lijden.

De patiënten komen 1 maand en 6 maanden na de randomisatie naar de kliniek en daarna elke 6 maanden totdat ze de studie hebben voltooid.

Drie maanden na de randomisatie wordt telefonisch contact opgenomen met de patiënten.

Patiënten die voortijdig en blijvend met de onderzoeksbehandeling stoppen, zullen onder controle blijven door het bezoekschema aan te houden of doordat ze tot het einde van de studie elke 6 maanden telefonisch worden benaderd om het

optreden van CV gebeurtenissen/de vitale status te beoordelen.

De studie zal duren totdat naar verwachting ongeveer 1.250 patiënten een primair-eindpuntgebeurtenis hebben doorgemaakt. Dat zal naar verwachting ongeveer 4 tot 5 jaar na de randomisatie van de eerste patiënt het geval zijn. Vier weken na het *einde van de behandeling*-bezoek zal een telefonische veiligheidscontrole plaatsvinden.

Nadat ongeveer 600, 850 en 1050 naar verwachting een primair-eindpuntgebeurtenis hebben doorgemaakt die positief is geadjudiceerd, zullen 3 tussentijdse werkzaamheidsanalyses plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen aan de volgende ingrepen/procedures of gedefinieerde gedrageregels worden onderworpen: -patiënten zullen worden gevraagd naar persoonlijke gegevens (leeftijd, ras, geslacht), medische geschiedenis, medische problemen en welke medicijnen zij nemen. - zwangerschapstest (bloed of urine) -metingen van bloeddruk, hartslag, gewicht, lengte en omvang -lichamelijk onderzoek -bloedafnames, waarbij de patient voor sommige nuchter moet komen -telefonisch contact om te bepalen hoe het met de patient gaat en of hij/zij medische problemen heeft gehad -patiënten zullen worden gevraagd om dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip tijdens of vlak na een maaltijd, 2 tabletten oraal in te nemen - vrouwelijke patienten moeten geschikte anticonceptie gebruiken

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen bijwerkingen krijgen van dalcetrapib of de procedures die in dit onderzoek worden uitgevoerd, waarvan sommige nog onbekend kunnen zijn. Tot nu toe hebben ongeveer 1000 gezonde vrijwilligers en ongeveer 1400 patiënten dalcetrapib gekregen in een aantal afgeronde onderzoeken. Op dit moment nemen ongeveer 17.000 patiënten deel aan onderzoeken met dalcetrapib, 600 mg dagelijks.

De meest voorkomende bijwerkingen in deze eerdere onderzoeken waren:

- Diarree en abnormale ontlasting (10-15%)

Andere veel voorkomende (1-10%) bijwerkingen waren:

- duizeligheid
- hoofdpijn

Van al deze bijwerkingen wordt alleen van de diarree aangenomen dat deze werd veroorzaakt door dalcetrapib.

Het niveau van HDL-cholesterol (goed cholesterol) in uw bloed kan verbeteren door het gebruik van dalcetrapib in dit onderzoek. Gegevens uit populatieonderzoeken, klinische onderzoeken met andere

HDL-cholesterolverhogende middelen en gegevens uit dieronderzoek wijzen erop dat het verhogen van het HDL-cholesterol het toekomstige cardiovasculaire risico kan verlagen.

Daarnaast kan de nauwlettende medisch begeleiding die de patienten tijdens dit onderzoek ontvangen ertoe leiden dat de patienten nieuwe informatie over hun gezondheid krijgen, die voordelen kan opleveren voor hun algemene gezondheid en welzijn.

Toch is het mogelijk dat de patient geen enkel persoonlijk voordeel van deelname aan dit onderzoek zal hebben.

Zie protocol sectie 1.2.2 for meer informatie over de mogelijke risico*s en voordelen van deelname aan dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Beneluxbaan 2a
3446 GR Woerden
NL

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Beneluxbaan 2a
3446 GR Woerden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een fase 3b, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parall ... 5-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten ≥ 45 jaar met stabiel CHD, CHD-risico-equivalenten of met een verhoogd risico op CVD, gedefinieerd als de gedocumenteerde aanwezigheid van ten minste één criterium van categorie A tot D of ten minste 3 criteria van categorie E; Patiënten met bewezen CVD; A. Stabiel coronair hartlijden:

- Voorafgaand myocardinfarct (> 3 maanden voor de randomisatie)
- Eerdere coronaire revascularisatie (PCI of CABG) (> 3 maanden voor de randomisatie)
- Teken van coronaire atherosclerose ($> 70\%$ stenose in ten minste één grote epicardiale coronairarterie) bij angiografische of computertomografische (bijv. MDCT/CTA) beeldvorming

B. Cerebrovasculair lijden:

- Voorafgaande ischemische beroerte (> 3 maanden voor de randomisatie), bevestigd door een beeldvormend onderzoek van de hersenen (CT of MRI), die vermoedelijk niet is veroorzaakt door atriumfibrilleren, valvulair hartlijden of een murale trombus

- Stenose van de arteria carotis $> 70\%$ bij eerdere angio- of echografie
- Geschiedenis van eerdere percutane of chirurgische revascularisatie van de a. carotis (> 3 maanden voor de randomisatie); C. Perifeer arterieel lijden:

- Eerdere documentatie van een enkel-armindex in rust $\leq 0,85$
- Geschiedenis van eerdere percutane of chirurgische revascularisatie van een iliacale, femorale of knie-arterie (> 3 maanden voor de randomisatie)
- Eerdere niet-traumatische amputatie van een onderste extremiteit (> 3 maanden voor de randomisatie) vanwege perifeer arterieel lijden; Patiënten zonder bewezen CVD

D. Patiënten met farmacologisch behandelde type 2-diabetes en een of meer bijkomende risicofactoren voor CVD:

- Leeftijd ≥ 70 jaar
- Geschiedenis van type 2-diabetes ≥ 15 jaar
- eGFR ≥ 30 en ≤ 60 ml/min/1,73m² berekend met de MDRD-formule binnen 1 jaar voor de randomisatie

- Albuminurie, gedefinieerd als een albumine-creatinineratio (ACR) in een willekeurig urinemonster (*spot* urine) ≥ 30 μ g albumine/mg creatinine binnen 1 jaar voor de randomisatie; E. Patiënten met 3 of meer van de volgende risicofactoren voor CVD maar zonder T2D:

- HDL-C < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) voor mannen; < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) voor vrouwen binnen 1 jaar voor de randomisatie
- Tailleomtrek ≥ 94 cm (mannen) en ≥ 80 cm (vrouwen), en ≥ 90 cm (mannen) en ≥ 80 cm (vrouwen) voor Aziatische patiënten en patiënten van Aziatische afkomst binnen 1 jaar voor de randomisatie
- Hypertensie: aanhoudend een verhoogde systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg ondanks behandeling voor hypertensie
- Familiegeschiedenis van prematuur CHD (symptomatisch CHD bij een mannelijk eerstegraads familielid < 55 jaar of een vrouwelijk eerstegraads familielid < 65 jaar).

Symptomatisch CHD is gedefinieerd als myocardinfarct of coronaire revascularisatie)

- Albuminurie, gedefinieerd als een albumine-creatinineratio in spot urine $\geq 30 \mu\text{g}$ albumine/mg creatinine binnen 1 jaar voor de randomisatie
- eGFR ≥ 30 en $\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ berekend met de MDRD-formule binnen 1 jaar voor de randomisatie
- Momenteel roken van sigaretten; Adequate documentatie kan bestaan uit de vermelding van de diagnose in een ontslagbrief of in het dossier van de patiënt.;2. Binnen 6 maanden voor de randomisatie bewijs van op richtlijnen gebaseerde behandeling van het LDL-C, minimaal bestaande uit medische en dieetbehandeling tot een LDL-C-spiegel $< 100 \text{ mg/dl}$ ($2,6 \text{ mmol/l}$). Patiënten mogen worden gerandomiseerd indien ze de LDL-streefwaarde $< 100 \text{ mg/dl}$ niet halen ondanks een intensieve behandeling met statinen/LDL-C-verlagende geneesmiddelen (bestaande uit de maximale dosis die de patiënt kan verdragen, zoals bepaald door de onderzoeker), of als ze geen statinen verdragen. Voor patiënten met een zeer hoog risico (bijv. patiënten met een recent myocardinfarct, patiënten met cardiovasculair lijden in combinatie met diabetes of het metabool syndroom of ernstige/slecht gereguleerde risicofactoren) bestaat de therapeutische optie om tot een LDL-C-spiegel $< 70 \text{ mg/dl}$ te behandelen.

Mochten in toekomstige of geüpdatete nationale of internationale richtlijnen andere LDL-C-streefwaarden worden geadviseerd, dan dienen de LDL-C-verlagende geneesmiddelen in overeenstemming hiermee te worden bijgesteld om deze streefwaarden waar mogelijk te halen.;3. Vóór welke specifieke onderzoeksprocedure dan ook moet ondertekende geïnformeerde toestemming zijn verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het optreden van een myocardinfarct, ziekenhuisopname voor instabiele angina, beroerte of revascularisatie (coronairarterie, carotis of perifeer) binnen drie maanden voor de randomisatie
2. Geplande revascularisatie (coronairarterie, carotis of perifeer) na de randomisatie
3. Aanhoudende systolische bloeddruk $> 180 \text{ mmHg}$ en/of diastolische bloeddruk $> 110 \text{ mmHg}$
4. Symptomatisch congestief hartfalen (NYHA-klasse III of IV)
5. Bekende linker-ventrieklejectiefractie $< 25\%$
- ;6. Aanwezigheid van een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden, beoordeeld binnen 6 maanden voor de randomisatie:
 - a. Triglyceriden $\geq 400 \text{ mg/dl}$ ($4,5 \text{ mmol/l}$)
 - b. Spiegel van levertransaminase $> 2 \times \text{ULN}$ (bovengrens van normaal), alkalische fosfatase $> 2 \times \text{ULN}$ of totaal bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$
 - c. Spiegel van creatinefosfokinase $> 3 \times \text{ULN}$
 - d. eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ berekend met de MDRD-formule
 - e. of een andere afwijkende laboratoriumwaarde die door de onderzoeker als klinisch relevant wordt beschouwd
7. Bekend HbA1c $> 10\%$
8. Bekend Hb $< 8 \text{ g/dl}$

9. Huidige of eerdere (binnen 3 maanden voor de randomisatie) behandeling met niacine, fibraten, galzuurbinders of andere geneesmiddelen dan dalcetrapib die worden gebruikt om het HDL-C te verhogen (behandeling met ezetimibe, visolie-derivaten en multivitaminen die nicotinezuur [vitamine B3] bevatten is toegestaan)
10. Eerdere behandeling met verbindingen die tegen CETP zijn gericht, zoals torcetrapib, anacetrapib of dalcetrapib
11. Bekende of vermoedelijke intolerantie of overgevoeligheid voor lactose
12. Patiënten met klinisch evident leverlijden, bijv. icterus, cholestase of actieve hepatitis
13. Geschiedenis van maligniteit (met uitzondering van curatief behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid) in de periode van 3 jaar voor de randomisatie
14. Elke medisch relevante aandoening die volgens de onderzoeker de uitvoering van de studie zou kunnen verstoren, of een levensverwachting die korter is dan de duur van de studie
15. Momenteel alcohol- of drugsmisbruik of een geschiedenis daarvan binnen 5 jaar voor de randomisatie
16. Patiënten die binnen 1 maand voor de randomisatie een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel hebben gekregen, of die naar verwachting tijdens de uitvoering van deze studie aan een andere studie met een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel zullen deelnemen
17. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
18. Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen uiterst doeltreffende anticonceptiemethode toepassen bij de randomisatie (zie rubriek 4.2.2 van het protocol)
19. Patiënten die niet in staat of bereid zijn om zich gedurende de hele duur van de studie (follow-up van ongeveer 4 tot 5 jaar) aan de eisen van het protocol te houden of die naar de mening van de onderzoeker niet geschikt zijn voor de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2012
Aantal proefpersonen: 740
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: dalcetrapib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

10 - Een fase 3b, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parall ... 5-05-2025

Datum:	21-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2012
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

EUCTR2011-001891-21-NL

NCT01516541

NL38771.060.11