

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met meervoudige doses van subcutaan ACZ885 voor de behandeling van abdominaal aorta-aneurysma

Gepubliceerd: 16-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Dit onderzoek is bedoeld om het effect te meten van ACZ885 op de omvang en groeisnelheid van AAA gedurende 12 maanden. Daarnaast wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling van AAA met ACZ885 beoordeeld.

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                     |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                     |
| <b>Type aandoening</b>      | Aneurysmata en arteriae dissecantia |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek               |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38947

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Fase II onderzoek voor de behandeling van abdominaal aorta-aneurysma

### Aandoening

- Aneurysmata en arteriae dissecantia

### Synoniemen aandoening

abdominaal aorta-aneurysma; verwijding van de aorta in de buik

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma Services AG

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** AAA, abdominaal aorta-aneurysma, abdominale echografie, IL-1 $\alpha$

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen zijn: de grootte en groeisnelheid van AAA (verandering vanaf baseline AAA per jaar) gemeten met echografie.

### Secundaire uitkomstmaten

Volumetrische en biofysische profileringsgegevens van hs-CRP, IL-6, totale IL-1\* en immunoglobulinen.

Het aantal en het percentage proefpersonen met ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, acute of

electieve aneurysma, aneurysma ruptuur, dood (elke oorzaak) en eventuele andere klinische gebeurtenissen van

speciale interesse in de 12-maanden durende behandelingsperiode.

Veiligheid parameters: alle vitale gegevens, ECG-gegevens, laboratoriumgegevens, bijwerkingen en immunogeniciteit.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Abdominaal aorta aneurysma (AAA) is een aandoening gekenmerkt door een abnormale verwijding van de abdominale aorta. Met het groeien van de AAA groeit ook het risico van aortaruptuur en dood. AAA treft ~ 3,5 miljoen personen in de

Verenigde Staten alleen al, wat resulteert in ~ 55.000 doden per jaar in de VS en de EU. Verwacht wordt dat de incidentie van AAA blijft toenemen met 's werelds vergrijzing, en omdat het onbehandeld blijft. De huidige klinische behandeling van AAA bestaat uit een tijdige endovasculaire stent behandeling of een open operatie, meestal veroorzaakt door een kritische AAA. De fundamenteën voor klinische besluitvorming op dit moment zijn het beoordelen van de grootte van het aneurysma en de groeisnelheid, aangezien beide worden geassocieerd met de kans op een AAA-ruptuur. Chirurgische interventie voor AAA blijft de standaard zorg en nieuwe technologieën zoals endovasculaire stent-grafts verschijnen veelbelovend, echter deze opties zijn niet zonder nadeel. De operatieve sterfte is hoog (~ 5% open reparatie, tot 1,7% endovasculaire), late complicaties komen vaak voor (25-40% voor endovasculaire), en de procedures zijn kostbaar. De pathofysiologie van AAA omvat drie hoofdprocessen: ontsteking, proteolyse, en apoptose. Substantieel bewijs suggereert dat IL-1\* eiwit speelt een rol in elk van deze processen. Preklinische gegevens ondersteunen de hypothese dat IL-1\* belangrijk is in de AAA-pathogenese. Bij AAA patiënten zal remming van systemische IL-1\* de ontsteking, de proteolyse en de apoptose van gladde spiercellen verminderen. Het gevolg is dat het aneurysma structureel gestabiliseerd wordt en uiteindelijk de groei zal vertragen of stoppen. Indien betekenisvolle klinische effecten worden waargenomen, kan therapie met ACZ885 bij AAA patiënten de noodzaak voor risicovolle en dure procedures en ingrepen vertragen of overbodig maken. Op dit moment zijn er geen studies die de werkzaamheid of veiligheid van anti-IL-1\* therapieën bij mensen met AAA.

## **Doel van het onderzoek**

Dit onderzoek is bedoeld om het effect te meten van ACZ885 op de omvang en groeisnelheid van AAA gedurende 12 maanden. Daarnaast wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling van AAA met ACZ885 beoordeeld.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een niet-bevestigende, gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde twee-armige studie met parallelle groepen bij patiënten die zijn gediagnosticeerd met AAA. In de studie opgenomen patiënten ontvangen 12 maandelijks doses van 150 mg van ACZ885 of placebo (gerandomiseerd in een verhouding van 1:1) subcutaan toegediend. De omvang van de AAA in de loop van de studie wordt gevolgd met behulp van echos. De studie zal bestaan \*\*uit een screening periode van maximaal 30 dagen , een 12-maanden durende behandelingsperiode, en een evaluatie aan het einde van de studie ongeveer 1 maand na de laatste toediening van de studiemedicatie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Maandelijkse subcutane doses van 150 mg ACZ885 Maandelijkse subcutane doses van placebo naar 150 mg ACZ885

## **Inschatting van belasting en risico**

Voordat patiënten met het onderzoek beginnen, zal er een screeningsbezoek plaatsvinden waarbij gevraagd wordt naar de gezondheid, de medische voorgeschiedenis en het geneesmiddelengebruik van de patiënt. Ze worden lichamelijk onderzocht en hun vitale functies worden gemeten. Er wordt een hartfilmpje gemaakt en er wordt bloed afgenomen en urine verzameld voor laboratoriumtests. Vrouwen worden getest op zwangerschap. Tevens wordt er een echografiescan gemaakt. Er wordt ook getest op drugs, HIV/AIDS, hepatitis B en C, en tuberculose, maar de uitslagen van deze tests zullen niet in de onderzoeksdatabase worden opgenomen. Als de patient bij een of meer van deze tests positief blijkt te zijn, kan hij/zij niet aan het onderzoek deelnemen. Patiënten die deelnemen aan de studie, komen in de loop van ongeveer 14 maanden circa 14 keer naar de onderzoekslocatie. Elk bezoek duurt normaal gesproken ongeveer 2-3 uur.

Patiënten krijgen gedurende 12 maanden een keer per maand de studiemedicatie toegediend. Tijdens de bezoeken aan de onderzoekslocatie worden zij lichamelijk onderzocht en hun vitale functies worden gemeten. Ook wordt het rookgedrag van de patiënten besproken en geregistreerd. Bij elk bezoek worden er bloedmonsters genomen voorafgaand aan de toediening van de studiemedicatie. Indien van toepassing wordt er maandelijks een zwangerschapstest met urine uitgevoerd. Er zullen in totaal 5 echografiescans plaatsvinden gedurende het onderzoek: tijdens de screeningsperiode, en na 3, 6, 9 en 12 maanden behandeling. De echografiescans na 3 en 9 maanden behandeling worden alleen om veiligheidsredenen uitgevoerd. Bij het bezoek in maand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 en 12 wordt er een hartfilmpje (ecg) gemaakt.

Voor ieder bezoek is het noodzakelijk dat patienten de nacht voorafgaande aan een bezoek gedurende ten minste 10 uur geen voedsel of vloeistof tot zich nemen (behalve water). Patiënten worden wel gevraagd hun medicatie volgens het normale schema te blijven innemen ook als bij het vasten.

Patiënten wordt gevraagd wat bloed af te laten nemen, waardoor zij zich slapjes of misselijk kunnen voelen. Dit kan ook onaangenaam zijn en plaatselijk bloeditstoringen veroorzaken. Alle bloedmonsters worden rechtstreeks genomen via een prik met een naald. In zeldzame gevallen kan zich een bloedstolseltje vormen of kan er een infectie optreden op de plaats waar het bloed is afgenomen. Tijdens het onderzoek wordt 15 keer bloed afgenomen en gedurende de 14 maanden van het onderzoek wordt er in totaal ongeveer 610 ml bloed afgenomen.

Wanneer de patient een dosis ACZ885 of placebo krijgt, wordt deze net onder het oppervlak van uw huid geïnjecteerd. Dit kan wat roodheid van de huid, jeuk, zwelling of pijn veroorzaken. Voor het onderzoeksgeneesmiddel (ACZ885) zijn de volgende bijwerkingen bekend: (ernstige) infecties aan luchtwegen, urinewegen, darmen en bloed, verlaging van witte bloedcellen, verlaging van bloedplaatjes, gastro-intestinale aandoeningen (aandoeningen van maag en darmen), aandoeningen

op de toedienings-/injectieplaats, aandoeningen van longen en luchtwegen (respiratoire aandoeningen) en aandoeningen van het hartzakje, luchtpijp en longen (thoracale en mediastinale aandoeningen).

Om een hartfilmpje te maken worden plakkers aangebracht. Op deze plaatsen kan de huid wat gaan jeuken en rood worden.

Bij beeldvorming via echografie wordt gebruikgemaakt van hoogfrequente geluidsgolven om weke delen te bekijken en wordt geen ioniserende straling gebruikt. Hoewel er geen veiligheidsrisico's bekend zijn, veroorzaakt het gebruik van echografie lichte biologische effecten op het lichaam omdat het weefsel wat opwarmt wanneer de geluidsgolven het lichaam binnengaan. Het kan ook voor gasblaasjes in weefsel zorgen. Om het beeld te verkrijgen wordt een in de hand te houden transducer op de huid geplaatst. Om ongemak en risico op holtevorming (cavitatie) te minimaliseren blijft de toepassing hiervan beperkt tot het gebied waarnaar de belangstelling uitgaat (bij AAA de buik).

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Novartis Campus - Forum 1  
Basel 4056  
CH

### Wetenschappelijk

Novartis

Novartis Campus - Forum 1  
Basel 4056  
CH

## 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)

- \* Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met een leeftijd \* 45 jaar
- \* infrarenale abdominale aorta aneurysma met een maximale diameter:
  - \* voor mannen \* 40 mm en \* 50 mm
  - \* voor vrouwen \* 38 mm en \* 48 mm
- \* Op een stabiel medicatie regime gedurende tenminste 2 weken vóór de toediening
- \* Heeft een evalueerbare echografie bij screening voor de kwantitatieve bepaling van de AAA
- \* Bij screening en pre-dosis op dag 1, zullen vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk en hartslag) worden beoordeeld in de zittende positie nadat de patiënt heeft gerust voor de duur van ten minste drie minuten.

De vitale functies in zittende houding moeten binnen het volgende bereik vallen:

orale lichaamstemperatuur tussen 35,0-37,5 ° C

systolische bloeddruk, 90-170 mm Hg

diastolische bloeddruk, 50-100 mm Hg

polsslag, 40-100 bpm

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

- \* Bekende diabetes vanuit medische geschiedenis, een HbA1c van \* 6,5% bij screening, of op een actief diabetisch medicatie regime
- \* Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij ze gebruik maken van effectieve methoden van anticonceptie
- \* Patiënten die volgende geneesmiddelen gebruiken:
  - 1) Chronische systemische behandeling met steroïden of andere systemische immunosuppressiva. Gebruik van topische, oogheelkundige of inhalatiesteroïden is toegestaan in doses waarvan geacht wordt dat ze geen systemische effecten hebben. Tijdelijk gebruik van steroïden (bijvoorbeeld voor astma-exacerbaties) zijn toegestaan als het laatste gebruik van steroïden meer dan 1 maand voor screening is en de verwachte frequentie van het nodig hebben van dergelijke steroïden minder is dan een keer per jaar.
  - 2) Elk biologische geneesmiddel gericht op het immuunsysteem, bijvoorbeeld TNF-blokkers, anakinra, rituximab, abatacept, tocilizumab. Al het voorgaande gebruik van dergelijke biologische middelen is ook uitgesloten.
- \* Aanwezigheid van een niet-genezende wond of infectie heeft, zoals actieve infecties van de urinewegen, of eventueel recente proces dat aanzienlijke weefselgenezing benodigd ter

beoordeling door de onderzoeker. Andere actieve infecties binnen 2 weken zullen worden uitgesloten.

\* Eerdere infra-renale aortachirurgie

\* Bekende aortadissectie

\* Patiënten mogen geen tekenen vertonen van klinisch instabiele versnelling van AAA grootte of groeisnelheid op het moment van inclusie ter beoordeling door de onderzoeker

## 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: | 27-02-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 24                    |
| 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:              | 16-10-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 23-12-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 06-01-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 10-01-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 11-09-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 24-10-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 22-01-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 30-01-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United              |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
|                     | (Nieuwegein)                                                     |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-10-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United<br>(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 | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2013-002088-25-NL |
| CCMO     | NL46059.060.13         |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 14-10-2015 |
| Totaal aantal deelnemers: | 7          |

### Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries