

# Onderzoek naar het voorkomen van belangrijke ongewenste cardiovasculaire gebeurtenissen bij proefpersonen met een acuut coronair syndroom die behandeld worden met losmapimod of placebo (PM116197, LATITUDE studie)

Gepubliceerd: 12-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Evaluatie van de werkzaamheid van 12 weken oraal losmapimod in vergelijking met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij proefpersonen met een ACS op de tijd tot het eerste bevestigde MACE (gedefinieerd als CV dood, MI of een...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41191

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PM1116197 (LATITUDE)

### Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

### Synoniemen aandoening

hartaanval; acuut coronair syndroom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** GlaxoSmithKline

**Overige ondersteuning:** GlaxoSmithKline BV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ACS, losmapimod, MACE, STEMI/NSTEMI

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Composiet van bevestigde MACE\*s betrekking hebbend op de tijd tot CV dood, eerste MI of een ernstige recidief ischemie, waarvoor acute revascularisatie noodzakelijk is.

### Secundaire uitkomstmaten

Alleen belangrijkste: Tijd tot cardiovasculaire dood of eerste MI.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) is een belangrijke ontstekingsmediator die leidt tot activatie van de cytokineproductie tijdens het acute coronaire syndroom (ACS). Er zijn aanwijzingen dat p38 MAPK remming het ontstekingsproces in de vaatwand onderbreekt en zo de atherosclerotische plaques stabiliseert. Dit zou kunnen leiden tot een reductie van het risico op ruptuur van de plaques.

Losmapimod is een selectieve remmer van p38 MAPK. Het middel wordt ontwikkeld voor diverse indicaties, zoals COPD en ACS. De veiligheid van losmapimod gedurende 12 weken en de effecten op de systemische ontsteking, infarctgrootte en hartfunctie zijn beoordeeld in een placebogecontroleerde fase II studie met 526 proefpersonen met NSTEMI (infarct zonder ST-segment verhoging op het ECG). De acute stijging van ontstekingsmarkers tijdens de ziekenhuisopname was significant geringer bij het gebruik van losmapimod in vergelijking met placebo. De studie was niet gepowerd om klinische uitkomsten te beoordelen, maar er was een niet-significante trend in de richting van minder major adverse cardiovascular events (MACE) in vergelijking met placebo. Dit werd veroorzaakt door minder hartinfarcten. Een subgroep van proefpersonen die een MRI van het

hart ondergaan hebben toonde een significante verbetering van de ejectiefractie en de volumina van de linker ventrikel na 12 weken in vergelijking met placebo. In deze fase III trial worden de effecten van losmapimod plus standaardbehandeling gedurende 12 weken vergeleken met die van placebo plus standaardbehandeling op de incidentie van MACE\*s bij proefpersonen met een ACS (NSTEMI en STEMI).

## **Doel van het onderzoek**

Primair: Evaluatie van de werkzaamheid van 12 weken oraal losmapimod in vergelijking met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij proefpersonen met een ACS op de tijd tot het eerste bevestigde MACE (gedefinieerd als CV dood, MI of een ernstige recidief ischemie, waarvoor acute revascularisatie noodzakelijk is).

Belangrijkste secundair: Evaluatie van de werkzaamheid van losmapimod op de tijd tot het eerste bevestigde CV dood of MI.

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter gerandomiseerde dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen. Randomisatie 1:1 naar:

- \* Oraal losmapimod 7.5 mg tweemaal per dag

- \* Placebo.

Toegevoegd aan standaardbehandeling.

Behandelperiode 12 weken, follow-up periode 12 weken.

De studie bestaat uit 3 delen.

Deel A: Proefpersonen worden gerandomiseerd om een eerste beoordeling te kunnen maken van de veiligheid en voorlopige werkzaamheid (~200 primaire eindpunten) voor door te gaan naar deel B1 (3.500 patiënten). Gegevens over de werkzaamheid uit deel A zullen niet gebruikt worden in de primaire werkzaamheidsanalyse. Op basis van de gegevens van deel A en B1 wordt besloten om al dan niet door te gaan met deel B2 (18.500 patiënten).

25.500 patiënten (3.500 in zowel deel A als deel B1 en 18.500 in deel B2). NL: 870 (170 in deel A, 700 in B).

NB: Bij vraag C9 (lijst met centra en aantallen pats) zijn voor NL de gegevens van deel A ingevuld. Voor deel B worden t.z.t. nog centra toegevoegd en wordt het totaal aantal pats per centrum vastgesteld.

Independent Data Monitoring Committee.

Als de behandelperiode van deel A klaar is, worden samenvattende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens van deel A beoordeeld door een kleine groep bij de studie betrokkenen. Deze groep neemt het besluit over de overgang naar deel B1. Continuering van de studie behoeft instemming van de IDMC. Verwacht wordt dat bij de overgang van deel A naar B1 het protocol niet gewijzigd zal worden. Het besluit om van deel B1 naar B2 over te gaan wordt alleen genomen na een positief advies van de IDMC.

Deel B: is event driven en moet de belangrijkste werkzaamheidsgegevens opleveren met een streefaantal van 1.400 bevestigde primaire eindpunten en 1.000\*1.200 bevestigde CV doden/MI.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met losmapimod of placebo.

## Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting:

3 bezoeken (in B2 mogelijk 1 plus 2 telefoongesprekken) na ontslag uit het ziekenhuis. Ziekenhuisopname wordt niet verlengd door deelname aan de studie.

Na ontslag: 2 (B2 mogelijk 1) keer lichamelijk onderzoek en 2 (B2 mogelijk 1) keer ECG.

In totaal max 6 (B2 mogelijk 4) bloedafnames voor studiedoeleinden (5-50 ml/keer) plus 3 (B2 mogelijk 2) keer zwangerschapstest.

Renale substudie (optioneel): 2 extra bezoeken na ontslag uit het ziekenhuis. In totaal 2 extra bloedafnames voor studiedoeleinden.

## Contactpersonen

### Publiek

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62  
Zeist 3705 LZ  
NL

### Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62  
Zeist 3705 LZ  
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)

- \* Patiënten 35 jaar en ouder.
- \* Opname voor NSTEMI of STEMI (zie protocol pagina 30-31 voor details).
- \* Minstens één van de voorspellers voor CV aandoeningen (zie protocol pagina 31 voor details).

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

- \* Geen randomisatie mogelijk voor de revascularisatie of fibrinolyse vanwege het voor selectie in aanmerking komende MI.
- \* Ernstig hartfalen of shock (NYHA klasse III of IV of Killip klasse III or IV).
- \* Bestaande klinische instabiliteit (zie protocol pagina 32 voor details).
- \* Chronische leverziekte of ernstige nierafwijking (zie protocol pagina 32 voor details).
- \* Bekende actieve tuberculose, HIV, actieve opportunistische of andere actieve levensbedreigende infectie.
- \* Vaccinatie met levend verzwakte vaccine binnen 6 weken van randomisatie.
- \* Zwangerschap, borstvoeding.
- \* Gebruik van een ander product in de ontwikkelingsfase (zie protocol pagina 33 voor details).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 03-06-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 870                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | losmapimod   |
| Generieke naam: | losmapimod   |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 12-03-2014                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 23-05-2014                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 30-05-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 22-07-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 31-07-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 01-08-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 28-08-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 03-10-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 14-10-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 25-11-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 01-12-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United              |

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2015

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: 26-10-2015

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       | ID                                           |
|----------------|----------------------------------------------|
| Ander register | clinicaltrials.gov, registratienummer n.n.b. |
| EudraCT        | EUCTR2013-000657-50-NL                       |
| CCMO           | NL48045.060.14                               |