

BETonMACE: Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met parallelle groepen bij hoog-risicoproefpersonen met diabetes mellitus type 2 (T2DM) en een ziekte van de kransslagaders (CAD) om vast te stellen of remming van bromodomein en extraterminal domein (BET) met RVX000222 de tijd tot grote cardiovasculaire bijwerkingen (major adverse cardiovascular events, MACE) verlengt

Gepubliceerd: 10-04-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doelstelling: Evalueren of behandeling met RVX000222 in vergelijking met placebo de tijd tot het eerste optreden van nauw gedefinieerd MACE verlengt. Nauw gedefinieerd MACE wordt gedefinieerd als een enkelvoudig eindpunt van cardiovasculair...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47920

Bron

Verkorte titel

BETonMACE

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

diabetes mellitus, ischemische hartziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Resverlogix

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie - Resverlogix

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: grote cardiovasculaire bijwerkingen, hoog-risico diabetes mellitus type 2, RVX000222, ziekte van de kransslagaders

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Tijd van randomisatie tot eerste optreden van via formele beoordeling

bevestigde MACE nauw gedefinieerd als een enkelvoudig eindpunt van

cardiovasculair overlijden of niet-fatale MI of beroerte.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

1. Tijd tot randomisatie tot eerste optreden van via formele beoordeling

bevestigde MACE ruim gedefinieerd tussen behandelgroepen.

Ruim gedefinieerd MACE is het optreden van een of meer van de volgende

incidenten:

- * Cardiovasculair overlijden

- * Niet-fataal MI

- * Ziekenhuisopname voor een cardiovasculair incident, zoals:

 - o Instabiele angina EN bewijs van nieuwe of vermoedelijk nieuwe progressieve

 - obstructieve coronaire ziekte, OF

 - o Urgente revascularisatieprocedure op elk willekeurig moment en urgente

 - revascularisatieprocedure *30 dagen na de indexgebeurtenissen vóór randomisatie

- * Beroerte

2. Tijd van randomisatie tot fatale of niet-fataal MI, of fatalen of niet

fatale beroerte

3. Tijd van randomisatie tot cardiovasculair overlijden of niet-fataal MI

4. Tijd van randomisatie tot niet-fataal MI

5. Tijd van randomisatie tot cardiovasculair overlijden

6. Tijd van randomisatie tot beroerte

7. Sterfte door alle oorzaken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het merendeel (75%) van de sterfgevallen bij patiënten met diabetes mellitus (DM) wordt veroorzaakt door hart- en vaatziekten (cardiovasculaire aandoeningen) als gevolg van aderverkalking of verstoppingen in de slagaders naar het hart en de hersenen. Ook bij patiënten bij wie de cholesterol onder controle is blijft het hoge risico op cardiovasculaire ziekte bestaan. Er wordt aangenomen dat RVX000222 op genniveau werkt om ontsteking en andere risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte te verminderen. Dit kan mogelijk

het risico op een hartaanval verkleinen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Evalueren of behandeling met RVX000222 in vergelijking met placebo de tijd tot het eerste optreden van nauw gedefinieerd MACE verlengt. Nauw gedefinieerd MACE wordt gedefinieerd als een enkelvoudig eindpunt van cardiovasculair overlijden of niet-fatale MI of beroerte.

Secundaire doelstellingen:

- * Evalueren of behandeling met RVX000222 de tijd tot het eerste optreden van ruim gedefinieerd MACE verlengt in vergelijking met placebo
- Ruim gedefinieerd MACE is het optreden van een of meer van de volgende incidenten:
 - * Cardiovasculair overlijden
 - * Niet-fataal myocardinfarct (MI)
 - * Ziekenhuisopname voor een cardiovasculair incident, zoals:
 - * Instabiele angina EN bewijs van nieuwe of vermoedelijk nieuwe progressieve obstructieve coronaire ziekte, OF
 - * Urgente revascularisatieprocedure op elk willekeurig moment en urgente revascularisatieprocedure *30 dagen na de indexgebeurtenissen vóór randomisatie
 - * Beroerte
- * Evalueren van verschil in fatale en niet-fatale MI en fatale en niet-fatale beroerte
- * Evalueren van verschil in sterfte door alle oorzaken tussen behandelgroepen
- * Evalueren van veranderingen in concentraties lipoproteïnen inclusief apoA-I, apolipoproteïne B (apoB), 'low-density'-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C), HDL-C en triglyceride (TG) in de loop van de tijd binnen en tussen behandelgroepen
- * Evalueren van veranderingen in variabelen van diabetes mellitus zoals geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c), nuchter glucose en nuchter insuline in de loop van de tijd en binnen en tussen behandelgroepen
- * Evalueren van veranderingen in alkalische fosfatase (ALP) in de loop van de tijd binnen en tussen behandelgroepen inclusief isovormen voor gehele populatie en kwartielen van ALP-concentraties in de uitgangssituatie
- * Beoordelen van veranderingen in nierfunctie in de populatie met geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) <60 ml/min/1,7 m² in de uitgangssituatie
- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van RVX000222

Onderzoekopzet

Deze opzet is een dubbelblind, placebogecontroleerd, 2-armig onderzoek met parallelle groepen (toewijzingsverhouding 1:1) naar RVX000222 in een dosis van 100 mg tweemaal daags (totale dagelijkse dosis van 200 mg) of overeenkomend placebo in combinatie met intensieve statinetherapie toegediend aan T2DM-proefpersonen met in de voorgeschiedenis een recent CAD-incident en HDL-C

<40 mg/dl voor mannen of <45 mg/dl voor vrouwen. De intensieve statinetherapie zal bestaan uit een dagelijkse dosis atorvastatine 20-80 mg of rosuvastatine 10-40 mg. [20 mg atorvastatine of 10 mg rosuvastatine wordt geaccepteerd in omstandigheden zoals gevorderde leeftijd, laag lichaamsgewicht, eerdere intolerantie voor hogere doseringen of bepaalde wisselwerkingen tussen geneesmiddelen (bijv. antiretrovirale middelen).] Na een eerste screeningsperiode van 1 tot 2 weken waarin de proefpersonen intensieve statinetherapie ondergaan, zullen de proefpersonen worden gerandomiseerd voor ofwel RVX000222 100 mg tweemaal daags of overeenkomend placebo met continuerende statinetherapie. Deze gecombineerde behandelingsperiode zal zich voortzetten gedurende maximaal 104 weken, waarna de geblindeerde behandeling met RVX000222 of overeenkomend placebo zal worden beëindigd. Proefpersonen blijven intensieve statinetherapie krijgen gedurende nog 4-16 weken tot het follow-upbezoek.

Het onderzoek is een op incidenten gebaseerd onderzoek en gaat door tot 250 nauw gedefinieerde MACE-incidenten hebben plaatsgevonden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

RVX000222 wordt oraal toegediend met voedsel in een dosis van 200 mg per dag (100 mg tweemaal daags). In bepaalde situaties kan de dosis worden verlaagd naar 100 mg per dag (50 mg tweemaal daags)

Inschatting van belasting en risico

Patienten zal gevraagd worden:

- vragenlijsten (kwaliteit van leven - EQ-5D-5L)) in te vullen (5x)
- atorvastatine of rosuvastatine te gaan/blijven gebruiken gedurende deelname (op stabiele dosering)
- geheugentesten (MOCA) te doen indien ouder dan 70 jaar (3x);

Mogelijke bijwerkingen:

- verhoogde leverenzymen, mogelijk het gevolg van schade aan de lever
- gastrointestinale systeem: misselijkheid, constipatie en diarree
- infecties van bovenste luchtwegen zoals sinusitis en bronchitis
- verhoging bloeddruk en pijn aan borstkas
- algemene klachten zoals hoofdpijn, vermoeidheid en spierspasmes

Afname van bloed kan pijnlijk zijn of blauwe plekken veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Resverlogix

4820 Richard Road SW 300
Calgary, Alberta T3E 6L1
CA

Wetenschappelijk

Resverlogix

4820 Richard Road SW 300
Calgary, Alberta T3E 6L1
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 proefpersonen van 18 jaar en ouder met gedocumenteerde gediagnosticeerde T2DM en een CAD-incident van een instabiele angina of myocard infarct, niet minder dan 7 dagen en niet meer dan 90 dagen voorafgaand aan bezoek 1. Om voldoende klinische events te hebben, wordt het aantal proefpersonen met een instabiele angina beperkt tot 25% van het totaal aantal proefpersonen

* Instabiele angina: voor een in aanmerking komend incident van instabiele angina moet aan elk van de bestanddelen (a), (b) en (c) zijn voldaan:

- Kenmerkende ischemische pijn of ongemak in borst of geassocieerde uitstralingsgebieden, optredend in rust of bij minimale inspanning
- ECG-veranderingen overeenkomend met acute myocardischemie gebaseerd op minimaal een van de volgende gegevens:

- i. nieuwe of vermoedelijk nieuwe ST-elevatie
- ii. nieuwe of vermoedelijk nieuwe ST-depressie
- iii. nieuwe of vermoedelijk nieuwe T-golf-inversie
- c. Objectief bewijs van obstructieve ziekte van de kransslagaders gebaseerd op minimaal een van de volgende gegevens:
 - i. nieuw of vermoedelijk nieuw bewijs van myocardischemie of -infarct via perfusiebeeldvorming
 - ii. nieuwe of vermoedelijk nieuwe afwijking in regionale wandbeweging
 - iii. actueel bewijs van ten minste één vernauwing van *70% van de epicardiale kransslagader via hartkatheterisatie
 - iv. noodzakelijke revascularisatie gerelateerd aan index-ACS-incident inclusief percutane coronaire interventie met en zonder plaatsing van coronaire stent
- * Eerder MI 7-90 dagen voor screening behandeld met of zonder percutane coronaire interventie. Er moet zijn voldaan aan twee van de volgende drie criteria:
 - a. Kenmerkende ischemische pijn op de borst of pijn in geassocieerde uitstralingsgebieden
 - b. Dynamisch verhoogd troponine T of I of CKMB, als troponine T of I niet beschikbaar is in het lokale lab (in ieder geval boven de bovengrens van normaal voor het laboratorium)
 - c. Ontwikkeling van nieuwe Q-golven in minimaal twee opeenvolgende afleidingen van het elektrocardiogram (ecg) of ontwikkeling van een nieuwe dominante R-golf in V1
- 2. Gedocumenteerde diagnose van T2DM (er moet aan een of meer van de volgende criteria zijn voldaan):
 - * Gedocumenteerde T2DM in de voorgeschiedenis
 - * Gebruik van diabetesmedicatie in de voorgeschiedenis
 - * HbA1c *6,5% bij bezoek 1
- 3. Voor mannen HDL-C van <40 mg/dl (1,04 mmol/l) en voor vrouwen HDL-C van <45 mg/dl (1,17 mmol/l) bij bezoek 1.
- 4. Naar het oordeel van de onderzoeker kunnen proefpersonen die nu geen intensieve statinetherapie krijgen starten met rosuvastatine overeenkomstig het protocol tijdens bezoek 1.
- 5. Naar het oordeel van de onderzoeker kunnen proefpersonen die nu een andere statinetherapie dan atorvastatine of rosuvastatine krijgen, worden overgezet naar rosuvastatine overeenkomstig het protocol tijdens bezoek 1. De doses van de intensieve statinetherapie dienen, indien mogelijk, onveranderd te blijven gedurende de onderzoeksperiode.
- 6. Vrouwelijke proefpersonen moeten aan een van de volgende zaken voldoen:
 - * Indien ze kinderen kunnen krijgen moeten vrouwelijke proefpersonen een negatieve zwangerschapstest op urine hebben en bereid en in staat zijn om een medisch aanvaarde niet-hormonale anticonceptiemethode (niet-hormonaal spiraal, condoom of pessarium) of seksuele onthouding toe te passen van screening tot follow-upbezoek.
 - * Geen kinderen kunnen krijgen: postoperatieve sterilisatie of postmenopauzaal.
- 7. Getekende instemming hebben gegeven voor deelname aan dit onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hartziekte waarvoor, naar het oordeel van de onderzoeker, in de 90 dagen na bezoek 1 waarschijnlijk een coronaire bypass, PCI, harttransplantatie, operatieve reparatie en/of vervanging nodig is.
2. Eerdere of huidige diagnose van ernstig hartfalen (klasse IV volgens de New York Heart Association) of een gedocumenteerde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) van <25% bepaald aan de hand van linker-contrastventriculografie, radionuclide ventriculografie of echocardiografie. De afwezigheid van LVEF-meting bij een proefpersoon zonder een eerdere of huidige diagnose van hartfalen verhindert opname in het onderzoek niet.
3. Proefpersonen met bewijs van elektrofysiologische instabiliteit van het hart, waaronder ongecontroleerde ventriculaire aritmieën, ongecontroleerd atriumfibrilleren/-flutter of ongecontroleerde supraventriculaire tachycardie met een ventriculaire respons hartslag van >100 slagen per minuut in rust in de 4 weken voorafgaand aan bezoek 1 in de voorgeschiedenis.
4. Bypasschirurgie (CABG) in de 90 dagen voorafgaand aan bezoek 1.
5. Bewijs van ernstige nierinsufficiëntie vastgesteld door een of meer van de volgende gegevens:
 - * een eGFR <30 ml/min/1,7 m² bij bezoek 1
 - * een actuele dialysebehoefte
6. Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als 2 opeenvolgende metingen van een bloeddruk (zittend) van systolisch >180 mmHg of diastolisch >100 mmHg bij bezoek 1.
7. Huidige of recente (in de 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1) behandeling met immunosuppressiva (bijv. cyclosporine).
8. Gebruik van fibraten in wat voor dosis dan ook of niacine/nicotinezuur 250 mg of meer in de 30 dagen voorafgaand aan bezoek 1.
9. Een bekende allergie of gevoeligheid voor een bestanddeel van het experimentele geneesmiddel.
10. Intolerantie voor atorvastatine of rosuvastatine in de voorgeschiedenis. Dit exclusie criterium betreft proefpersonen met een geschiedenis van intolerantie voor het statine waar ze tijdens de screening aan zijn toegewezen.
11. Triglyceriden >400 mg/dl (4,52 mmol/l) bij bezoek 1.
12. Een medische of operatieve situatie die de absorptie, distributie, stofwisseling of uitscheiding van geneesmiddelen aanmerkelijk kan wijzigen, zoals bijvoorbeeld een van de volgende zaken: onbehandelde of onvolledig behandelde schildklierafwijking, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of een verandering als gevolg van een maagomleiding.
13. Bewijs van cirrose van de lever uit leverbeelden of -biopsie, hepatische encefalopathie in de voorgeschiedenis, varices in de slokdarm of maag, actieve hepatitis, of eerdere portocavale shuntprocedure, of een Child-Pugh-score van minimaal 5 punten.
 - * Een of meer van de volgende leverenzymen die een bereik van >1,5x de bovengrens van normaal (ULN) hebben volgens centraal lab bij bezoek 1
 - a. Alanineaminotransferase (ALAT)
 - b. Aspartaataminotransferase (ASAT)
14. Een totaalbilirubine dat >ULN is volgens centraal lab bij bezoek 1.
15. Een voorgeschiedenis van een maligniteit van een orgaansysteem, behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 2 jaar met al dan niet bewijs van plaatselijk recidief of metastasen, met uitzondering van gelokaliseerd basaalcelcarcinoom van de huid.
16. Voorgeschiedenis of bewijs van drugs- of alcoholmisbruik binnen 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1, naar het oordeel van de onderzoeker.

17. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn.
18. Iedere eventuele aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, het risico van deelname voor de proefpersoon verhoogt, of er waarschijnlijk toe zal leiden dat de proefpersoon niet voldoet aan de vereisten van het onderzoek of het onderzoek niet voltooit.
19. Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen en -hulpmiddelen in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan bezoek 1, afhankelijk van wat langer is.
20. Voorgeschiedenis van niet-naleving van medische regimes of onbereidheid om aan het onderzoeksprotocol te voldoen.
21. Iedere eventuele aandoening die naar de mening van de onderzoeker een juiste evaluatie en interpretatie van de werkzaamheids- en/of veiligheidsgegevens zou belemmeren.
22. Personen die direct betrokken zijn bij de uitvoering van dit protocol.

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:	20-09-2017
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RVX000222
Generieke naam:	RVX000222

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-002040-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02586155
CCMO	NL61159.029.17