

Een fase 2a, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, multi-centrum, opvolgend onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8601 toegediend via injecties in het hart tijdens een omleidingsoperatie (CABG).

Gepubliceerd: 28-11-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8601 in toenemende dosering onderzocht. Daarnaast wordt de effectiviteit van AZD8601 op de globale en lokale myocardperfusie en / of linkerventrikelfunctie in het bestudeerde patiënten cohort...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49505

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPICCURE

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

coronaire hartziekte, Hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: opdrachtgever/sponsor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bypass operatie, epicardiale injecties, Hartfalen, VEGF-A165- modified RNA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8601 toegediend door epicardiale injecties bij patienten met een matig verstoorde systolische functie die een CABG ondergaan

Uitkomstmaten:

- bijwerkingen, zeer ernstige bijwerkingen (AEs/SAEs)
- Vitale functies (bloeddruk, pols)
- Electrocardiogram (ECG)
- Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF)
- Lichamelijk Onderzoek
- Bloed-en urineonderzoek (hematologie, klin. chemie en urine analyse)

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coronaire hartziekte (CAD) wordt gekenmerkt door vernauwingen in de kransslagaders van het hart waardoor er onvoldoende zuurstofrijk bloed naar de hartspier stroomt. Hierdoor treden er beschadigingen in de hartspier op waardoor het hart minder goed kan functioneren. Daarnaast is CAD een primaire oorzaak voor hartfalen. Dit komt door een verminderde knijpkracht van de linkerhartkamer waardoor er minder bloed het hart uit wordt gepompt.

Ondanks alle mogelijke behandelingen (revascularisatie, medicatie, nieuwe devices zoals resynchronisatie therapie) blijft er een on vervulde medische behoefte doordat deze behandelingen meestal niet in staat zijn om de volledige fysiologische functionaliteit te herstellen en dat maakt innovatieve behandelingen essentieel voor deze populatie.

In de studie wordt de veiligheid en verdraagbaarheid onderzocht van AZD8601 (versus placebo). AZD8601 is een nieuwe modaliteit die gebruik maakt van modRNA (VEGF-A165) voor de lokale productie van menselijk VEGF-A eiwit voor de behandeling van coronaire hartziekte door angiogenese te stimuleren. De studie onderzoekt het effect van AZD8601 dat toegediend wordt als epicardiale injecties in patiënten met stabiele coronaire hartziekte met verminderde ejectiefractie (LVEF) die een geplande CABG ondergaan.

Primair wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8601 in toenemende dosering onderzocht. Daarnaast wordt de effectiviteit van AZD8601 op de globale en lokale myocardperfusie en / of linkerventrikelfunctie in het bestudeerde patiënten cohort onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primair wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8601 in toenemende dosering onderzocht. Daarnaast wordt de effectiviteit van AZD8601 op de globale en lokale myocardperfusie en / of linkerventrikelfunctie in het bestudeerde patiënten cohort onderzocht (patiënten met stabiele coronaire hartziekte met verminderde ejectiefractie (LVEF) die een geplande CABG ondergaan).

Onderzoeksvariabelen:

Daarnaast worden onderzoeksdoelstellingen gericht op de mogelijkheden van AZD8601 om de globale en lokale myocardperfusie en/of linkerventrikelfunctie te verbeteren in het bestudeerde patiëntencohort onderzocht (patiënten met stabiele CAD met verminderde linkerventrikelejectiefractie (LVEF) die een electieve CABG ondergaan).

Onderzoekopzet

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, sequentieel,

multicenter onderzoek bij patiënten met een matig gestoorde systolische functie die CABG-chirurgie ondergaan.

De studie omvat twee cohorten van elk 12 patiënten, die met een lage of hoge dosis van AZD8601 (versus placebo) behandeld zullen worden (zie sectie 7.2 van het protocol) volgens een sequentieel dosis stijgend design. Binnen elk cohort zullen 8 patiënten gerandomiseerd worden op AZD8601 en 4 op placebo.

Elk cohort zal worden verdeeld in 3 veiligheidscohorten (zie afbeelding 1 bij sectie 1.4 van het protocol)). De eerste twee veiligheidscohorten zullen elk 2 patiënten omvatten - 1 patiënt gerandomiseerd naar placebo en 1 naar AZD8601. Het derde veiligheidscohort zal de 8 resterende patiënten op dat doseringsniveau omvatten: 2 placebo, 6 AZD8601.

Na elk veiligheidscohort zal de veiligheidsdata tot 1 maand post-dose (visite 5) van het huidige cohort en de beschikbare data van vorige cohorten worden geevalueerd voordat er verder wordt gegaan naar de volgende veiligheidscohort. Hetzelfde geldt voor het verdergaan naar het hoge doseringscohort en deze procedure zal op dezelfde manier worden herhaald binnen het cohort met hoge doses. zie sectie 1.4 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen behandeld worden met AZD8601 of met placebo. AZD8601 en placebo zullen worden toegediend als epicardiale injecties. Dertig injecties van 0,1 mg (3 mg per patient) of 1 mg (30 mg per patient) zullen worden toegediend tijdens een CABG met een injectieafstand van ongeveer 1 cm en 200 >L per injectie

Inschatting van belasting en risico

De patient zal minstens 6 keer het ziekenhuis bezoeken voor het onderzoek. Vijf van deze bezoeken zullen maximaal 5 uur tijd in beslag nemen, en 1 bezoek is de opname voor de geplande CABG. Daarnaast zal de patient 1 keer telefonisch benaderd worden, dit contact zal maximaal 10 minuten in beslag nemen.

Gedurende de studie zullen de volgende onderzoeken worden gedaan:

- er worden bloedmonsters afgenomen (in totaal ongeveer 450 ml)
- er zal lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd tijdens elk bezoek
- de patient zal 3 keer een 150 PET/CT scan ondergaan
- de patient zal worden gevraagd om 2 vragenlijsten in te vullen tijdens 4 bezoeken
- de patient zal 5 keer een echografie ondergaan
- de patient zal 2 keer een stress echografie ondergaan
- de patient zal 1 keer studiemedicatie ontvangen tijdens de geplande CABG
- wanneer van toepassing: bij Vrouwen moet tijdens de screening bevestigd worden dat ze niet vruchtbaar zijn

Het afnemen van de bloedmonsters kan enig ongemak veroorzaken. Daarnaast kan de toediening van de epicardiale injecties bijwerkingen veroorzaken zoals hartritmestoornissen.

Tot nu toe loopt er 1 fase 1 onderzoek met AZD8601 met 18 gezonde proefpersonen waarbij AZD8601 in de huid wordt ingebracht. Bij al deze proefpersonen werd een plaatselijke huidirritatie gezien die zich kenmerkte door roodheid en zwelling op de injectieplekken. Deze huidirritaties waren echter mild en kortdurend en werden goed verdragen door de proefpersonen.

Risicoreductie: Na elk veiligheidscohort zal de veiligheidsdata tot 1 maand post-dose (visite 5) van het huidige cohort en de beschikbare data van vorige cohorten worden geevalueerd voordat er verder wordt gegaan naar de volgende veiligheidscohort. Hetzelfde geldt voor het verdergaan naar het hoge doseringscohort en deze procedure zal op dezelfde manier worden herhaald binnen het cohort met hoge doses.

Er worden gelijktijdig twee veiligheidsreviews uitgevoerd: (zie sectie 3.11.1 in het protocol)

- * Blinded safety review board (SRB) bestaande uit studie onderzoekers en AstraZeneca personeel

- * Study independent unblinded safety review committee (SRC) bestaande uit interne AstraZeneca experts

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
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)

1. Schriftelijke toestemming voor deelname aan de studie
2. Mannen en vrouwen
 - a. Mannen moeten gesteriliseerd zijn of geschikte voorbehoedmiddelen gebruiken (zie sectie 3.8.5)
 - b. Bij Vrouwen moet tijdens screening bevestigd worden niet vruchtbaar te zijn door te voldoen aan een van de volgende criteria a) post menopauzaal gedefinieerd als amenorroe gedurende ten minste 12 maanden na het stoppen van hormonale behandelingen en aantoonbare post menopauzale FSH waarden, b) definitieve sterilisatie door een hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of bilaterale salpingectomie maar ligatie van de eileiders is niet afdoende.
3. leeftijd >18 jaar
4. indicatie voor een electieve CABG, minstens 15 dagen voor geplande operatie geïnccludeerd.
5. gematigd verminderd, globale LVEF in rust ($30\% < \text{LVEF} < 50\%$) gedocumenteerd in de medische status.
6. wanneer patiënten statines, ACE remmers/ARB, en/of beta blockers gebruiken, moet de dosering minstens twee weken voor visite 1 onveranderd zijn.
7. patiënten die bloed doneren mogen geen bloed doneren gedurende de studie en tot 3 maanden na de laatste dosering AZD8601.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokkenheid in de planning en/of uitvoering van de studie (dit geldt voor zowel AstraZeneca personeel als voor Studiepersoneel in het ziekenhuis)
2. Eerdere randomisatie in deze studie

3. Deelname aan een andere klinische studie met een onderzoeksmiddel gedurende de laatste 3 maanden
4. BMI >35 kg/m² of slechte mogelijkheid voor het maken van een echocardiografie.
5. Noodzaak voor een spoed CABG (spoedoperatie wordt gedefinieerd als significante verslechtering van de symptomen van coronairlijden, zoals toenemende angina pectoris klachten, onstabiele angina pectoris of een acuut coronair syndroom waarvoor de revascularisatie verzet moet worden. Coronairlijden moet minstens 3 maanden voor visite 3 stabiel zijn.
6. Voorgeschiedenis van ventriculaire hartritmestoornissen (* Lown III), History of ventricular zonder implantatie van een cardiale defibrillator (ICD).
7. Voorgeschiedenis van enige Klinisch significante ziektes of aandoeningen die, in de opinie van de onderzoeker, bij het deelnemen aan deze studie een risico vormen voor de patiënt of de resultaten kunnen beïnvloeden of die de mogelijkheid van de patiënt beperken tot deelname aan de studie.
8. Ernstige co-morbiditeiten die, naar oordeel van de onderzoeker, de uitvoering van de studie, interpretatie van studieresultaten kunnen beïnvloeden of een effect kunnen hebben op de veiligheid van de patiënt.
9. eGFR * 30 mL/min (afgeleid van de creatinine klaring, berekent door het lokale lab)
10. For CFVR (Visit 1) and sMBF (Visit 2) measurement: Voor CFVR (visite 10 en sMBF (visite 2) meting:
Bekend met ernstige reacties op adenosine
Bekend met verhoogde intercraniale druk
2e-graads AV block en/of sick sinus syndroom bij patiënten zonder pacemaker
Hartslag <40 slagen p/m (aangetoond door een ecg)
Systolische bloeddruk <90 mmHg
Astma of COPD met sterke reactieve component beoordeeld door de onderzoeker
Behandeling met dipyridamole (e.g. Persantin or Asasantin), theofylline or fluvoxamine wat niet tijdelijk gestopt kan worden.
11. Onvermogen om aan het protocol te voldoen
12. Voorgeschiedenis van ernstige allergische/overgevoeligheds of aanhoudende klinisch belangrijke allergische/overgevoeligheds reacties op geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of klasse als de geneesmiddelen voor het onderzoek
13. Patiënten die niet in staat zijn om hun toestemming te geven of betrouwbaar met de onderzoeker kunnen communiceren of kwetsbare patiënten, bijvoorbeeld patiënten die in detentie zitten, beschermde volwassenen onder curatele, in voogdijschap of opgenomen in een overheids- of juridische instelling
14. Positieve hepatitis C antilichamen hepatitis B virus antigenen or hepatitis B virus antilichamen of HIV positief, op Visit 1
15. Voorgeschiedenis drugs of alcohol verslaving
16. Gelijktijdig gebruik van medicatie die geassocieerd wordt met Torsades de Pointes
17. Voorgeschiedenis van QT verlenging door het gebruik van medicatie waardoor de medicatie gestopt moest worden.
18. Aangeboren QT verlenging syndroom

19. Voorgeschiedenis van ritmestoornissen (multifocale PVC's, bigemini, trigemini, ventriculaire tachycardie) gepaard gaande met symptomen of waarvoor behandeling noodzakelijk is (CTCAE graad 3)
20. Atriumfibrilleren alsook paroxysmaal Atriumfibrilleren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2017-002690-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03370887
CCMO	NL67762.056.18