

Een 12 weken durende, multi-center, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase IIb studie in parallelle groepen voor de evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van IZD334 om CRP te verlagen in patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

Gepubliceerd: 10-06-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van IZD334 om CRP te verlagen in patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49686

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IZD334-002

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

atherosclerose; coronaire hartziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Inflazome Ltd.

Overige ondersteuning: Inflazome Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: c-reactive protein CRP, hoog cardiovasculair risico

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * De veiligheid en verdraagbaarheid van orale IZD334 beoordelen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico
- * De werkzaamheid van IZD334 beoordelen door de procentuele verandering van CRP in plasma te meten, na 12 weken behandeling met 450 mg IZD334 ten opzichte van aanvang, in vergelijking tot placebo

Secundaire uitkomstmaten

- * De procentuele verandering van CRP in plasma na 12 weken behandeling met 150 mg IZD334 bepalen ten opzichte van aanvang in vergelijking tot placebo
- * De procentuele verandering van CRP in plasma na 12 weken behandeling met 50mg IZD334 bepalen ten opzichte van aanvang in vergelijking tot placebo
- * Het percentage deelnemers met een verlaging van meer dan 2 mg/l CRP in plasma ten opzichte van aanvang bepalen na 12 weken behandeling met 450 mg IZD334 in vergelijking tot placebo
- * Het percentage deelnemers met een verlaging van meer dan 2 mg/l CRP in plasma ten opzichte van aanvang bepalen na 12 weken behandeling met 150mg IZD334 in vergelijking tot placebo

- * Het percentage deelnemers met een verlaging van meer dan 2 mg/l CRP in plasma ten opzichte van aanvang bepalen na 12 weken behandeling met 50mg IZD334 in vergelijking tot placebo

Exploratieve doelstellingen

- * De farmacokinetische (PK) eigenschappen van IZD334 beschrijven
- * Het gehalte ontstekingsmarkers in plasma (zoals IL-6, IL-1b, IL-18, ASC, caspase-1 en TNFa) beoordelen
- * Markers voor hartschade, glucose- en lipidenmetabolisme onderzoeken
- * Respondentenanalyse onderzoeken aan de hand van het genetisch patroon

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coronaire hartziekten (CHZ) ontstaan wanneer de kransslagaders vernauwd raken. Kransslagaders zijn bloedvaten die het hart van zuurstof en bloed voorzien. CHZ worden meestal veroorzaakt door aderverkalking waardoor er plaque ontstaat. Door de plaque raken de slagaders vernauwd en kan er minder bloed en zuurstof naar het hart stromen. Patiënten met aderverkalking lopen een hoog risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, zoals een hartaanval of een beroerte. Dergelijke gebeurtenissen kunnen tot de dood leiden.

We verwachten dat IZD334 aderverkalking kan stoppen en voorkomen. IZD334 verlaagt mogelijk het risico op toekomstige ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een coronaire hartziekte.

Door de ontsteking wordt de lever aangezet om een bepaald soort eiwitten aan te maken. Dit eiwit wordt C-reactieve proteïne (CRP) genoemd. De CRP-waarde in het bloed is een niet specifieke indicator om ontstekingen op te sporen en de ernst ervan te evalueren.

Doel van het onderzoek

Evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van IZD334 om CRP te verlagen in patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

Onderzoekopzet

Tijdens dit onderzoek worden tijdens een 12 weken durende behandeling drie dosisniveaus IZD334 onderzocht in vergelijking tot placebo om het CRP-gehalte in plasma te verlagen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, gevolgd door een 4-weken durende veiligheidsfollow-up.

Tijdens de behandelperiode bezoeken de deelnemers het onderzoekscentrum 6 keer en krijgen ze het onderzoeksgeneesmiddel of placebo voor de periode tot het volgende bezoek. Zowel het onderzoeksgeneesmiddel als de placebo worden in capsules geleverd. De deelnemers worden geïnstrueerd om 's morgens 1 uur voor het ontbijt 3 capsules per dag oraal in te nemen. Dit is een dubbelblind onderzoek, wat betekent dat noch de deelnemer, noch de onderzoeker weet in welke groep de deelnemer zich bevindt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie krijgen deelnemers gedurende 12 weken het onderzoeksgeneesmiddel IZD334 of placebo. Een placebo ziet er identiek uit aan het studiemiddel, maar bevat geen enkel actief ingrediënt. Deelnemers hebben evenveel kans om gerandomiseerd te worden in 1 van de 4 behandelgroepen: > IZD334 50mg > IZD334 150mg > IZD334 450mg > Placebo

Inschatting van belasting en risico

Ontsteking door IL-1b is een onafhankelijke risicofactor voor atherosclerotische aandoeningen en grote cardiovasculaire gebeurtenissen. Gezien het feit dat canakinumab, door het remmen van IL-1b, een risicoreductie aantoonde in de grote uitkomststudie CANTOS, wordt verwacht dat een NLRP3-remmer even effectief is. Het feit dat IZD334 ook de productie van IL-18 remt, kan een extra waarde toevoegen ten opzichte van canakinumab. Verder wordt aangenomen dat IZD334 een verhoogd risico op ernstige infecties tijdens de behandeling op lange termijn ontbeert. Bovendien levert IZD334 geen grote problemen met medicijninteractie en kan het onderzoeksgeneesmiddel worden toegediend als een eenmalige dagelijkse orale therapie. Dit maakt IZD334 een aantrekkelijk nieuw geneesmiddel voor de patiëntenpopulatie. De voorgestelde studie is ontworpen als een multi-center, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen om bewijs te leveren over dosis-afhankelijke effecten van IZD334 op surrogaatmarkers van cardiovasculaire risico's zoals CRP en om het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel in de doelpopulatie gedurende 12 weken behandeling te bestuderen. Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van IZD334 werd onopvallend bevonden tijdens de klinische tests van fase I bij menselijke proefpersonen die gedurende één week werden blootgesteld aan de hoogste dosis van 450 mg qd. De voorgestelde behandelingsduur van 12 weken in het licht van een gunstig veiligheidsprofiel zoals bepaald in 13 weken durend toxicologisch onderzoek bij ratten en apen met blootstellingsniveaus boven de voorspelde hoogste dosis van 450 mg QD lijkt gerechtvaardigd. Voorts kon op basis van de PK/PD-modelgegevens die zijn afgeleid van het eerste onderzoek bij de mens bij gezonde deelnemers een dosis-redenering voorgesteld worden.

Samenvattend kan worden gesteld dat de beoordeling van het voordeel en het risico positief is en de uitvoering van de hierin voorgestelde studie bij patiënten met CAD en verhoogde systemische ontsteking ondersteunt.

Contactpersonen

Publiek

Inflazome Ltd.

Harcourt Street 88
Dublin 2 D02 DK18
IE

Wetenschappelijk

Inflazome Ltd.

Harcourt Street 88
Dublin 2 D02 DK18
IE

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. Ondertekend en gedateerd proefpersonen-informatieformulier verkregen voordat de eerste onderzoeksbeoordelingen plaatsvinden

5 - Een 12 weken durende, multi-center, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecont ... 2-05-2025

2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder
3. Stabiele coronaire hartziekten (CHZ), waarbij stabiele coronaire hartziekte naar een van de volgende aandoeningen verwijst:
 - a. een omkeerbare onbalans tussen vraag en aanbod gerelateerd aan ischemie of
 - b. een voorgeschiedenis van myocardinfarct (minimaal 30 dagen voor randomisatie) of
 - c. aanwezigheid van coronaire plaque, ongeacht met welke ernst, die gedocumenteerd is door middel van hartkatheterisatie of CT-angiografie.Patiënten worden als stabiel beschouwd als ze asymptomatisch zijn of hun symptomen voldoende onder controle zijn door medicatie of revascularisatie.
4. Verhoogd CRP-gehalte in plasma van ≥ 2 mg/l bij screeningsbezoek 1 (lokaal laboratorium) en bevestigd bij screeningsbezoek 2 door centraal laboratorium
5. Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (premenopauzaal, < 2 jaar postmenopauzaal, niet chirurgisch steriel)
6. Stabiele gelijktijdig gebruikte medicatie gedurende ten minste 4 weken voor randomisatie
7. Patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min/1,73 m² berekend met behulp van de MDRD-formule (modification of diet in renal disease) mogen worden ingeschreven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van NSAID's of steroïden of colchicine of anti-IL-1-remmers in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie (aspirine 100 mg als onderdeel van een standaard behandeling is toegestaan / topische, geïnhaleerde, lokaal gebruikte steroïden in een dosering die niet geacht wordt systemische effecten te veroorzaken, zijn toegestaan)
2. Onderzoeksgeneesmiddelen of deelname aan een klinisch onderzoek in de 4 weken of vijf halfwaardetijden (afhankelijk wat het langst is) voorafgaand aan randomisatie.
3. Actieve systemische ontstekingen (anders dan een gewone verkoudheid) in de 2 weken voorafgaand aan randomisatie
4. Positieve test voor het hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg) of RNA van het hepatitis C-virus bij de screening
5. Positieve hiv-test bij de screening
6. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid, volgens het oordeel van de onderzoeker, voor eerdere geneesmiddelen uit een vergelijkbare chemische klasse
7. Ernstige, progressieve, ongecontroleerde medische aandoening bij aanvang waardoor de patiënt volgens de onderzoeker niet geschikt is voor deelname aan dit onderzoek, waaronder ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde diabetes en ernstige leverziekte
8. Symptomatische patiënten met klasse IV-hartfalen (New York Heart Association)
9. Geplande percutane coronaire interventie (PCI) of coronaire arteriële bypass graft (CABG)

10. Laboratoriumonderzoeken met klinisch significante afwijkingen bij de screening
11. Een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik die de uitvoering van dit onderzoek kan belemmeren
12. Onvermogen of onwil om regelmatig aderpuncties te ondergaan (bijv. door slechte verdraagbaarheid of ontoegankelijkheid van de aderen)
13. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de status van een vrouw na conceptie en tot beëindiging van de gestatie, bevestigd door een positieve HCG-test (humaan choriogonadotropine) ($> 5 \text{ mIE/ml}$)
14. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of in staat zijn een doeltreffende vorm van anticonceptie te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	132
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IZD334
Generieke naam:	IZD334

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2020

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2020-000942-32-NL
CCMO	NL73726.018.20