

Een fase-2 open-label studie om de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van een éénmalige subcutane injectie met RUC-4 te beoordelen, bij patiënten met een ST-elevatie myocardinfarct, die zich presenteren op het hartkatheterisatie laboratorium met als doel een primaire coronaire angioplastiek uit te voeren

Gepubliceerd: 09-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel:- Het beoordelen van de PD-eigenschappen van een éénmalige subcutane injectie met RUC-4 bij STEMI-patiënten die zich presenteren op de HCK met de intentie een primaire coronaire angioplastiek uit te voeren.- Het beoordelen van de PK...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49794

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CEL-02

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartinfarct, ST-elevatie myocardinfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CeleCor Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Celecor Therapeutics;Inc (sponsor/verrichter van het onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloedplaatjesremmer, farmacodynamiek, farmacokinetiek, ST-elevatie myocardinfarct

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Remming van TRAP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie (%) beoordeeld door VerifyNow op baseline en 15, 45, 60, 90, 120, 180 en 240 minuten na toediening van RUC-4 (240 minuten is alleen van toepassing als de RUC-4 dosis in cohort 2 en/of 3 wordt verhoogd)
- RUC-4 concentratie (ng/ml) en PK parameters op baseline en 15, 45, 90, 120 en 180 minuten na toediening van RUC 4
- Veiligheids- en tolerantieparameters op baseline en op moment van ontslag

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal bloedplaatjes (μ L) op baseline en op 15, 45, 90, 120 en 180 minuten na toediening van RUC-4
- Bloedingen (volgens de BARC-criteria (II, III en V)) op baseline, op moment van ontslag en na 15 en 30 dagen follow-up
- Intraprocedurele trombose
- Reacties op de injectieplaats op baseline, 1 uur na PCI, op moment van

ontslag en na 15 en 30 dagen follow-up

- Remming van ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie (%) beoordeeld door VerifyNow op baseline en 15, 45, 60, 90, 120, 180 en 240 minuten na toediening van RUC-4 (240 minuten is alleen van toepassing als de RUC-4 dosis in cohort 2 en/of 3 wordt verhoogd)
- Verschillen in PD of PK tussen de patiënten (geslacht, gewicht, BMI, leeftijd)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

α IIb β 3-antagonisten blijken een effectieve therapie voor patiënten met een myocardinfarct (MI) die percutane coronaire interventies (PCI) ondergaan. Behandeling met één van de drie momenteel beschikbare middelen (abciximab, tirofiban, eptifibatide) laat op dag 30 na de behandeling een reductie zien van de mortaliteit met ongeveer 20% en een reductie van overlijden en herhaling myocardinfarct met ongeveer 33%. Vroegtijdige behandeling van een MI met α IIb β 3-antagonisten bij het eerste medische contact (door bijvoorbeeld ambulance personeel of personeel op spoedafdelingen) in vergelijking met de behandeling in het katheterisatie lab werd in verband gebracht met een verhoogde doorbloeding voorafgaand aan de procedure in de beoogde kransslagader en myocard, kleinere infarcten, minder complicaties van MI en verminderde mortaliteit. De verbetering van het resultaat hangt samen met het tijdstip waarop de geneesmiddelen werden toegediend na het ontstaan van de symptomen.

Ondanks deze gegevens worden α IIb β 3-antagonisten niet routinematig toegediend bij het eerste medische contact, deels omdat het een intraveneuze bolusinjectie betreft, gevolgd door een infuus. Bovendien zijn alle middelen geassocieerd met trombocytopenie bij een klein percentage van de patiënten (0,5%-2%), waarbij abciximab geassocieerd is met de hoogste frequentie.

RUC-4 wordt ontwikkeld om de behandeling in een zo vroeg mogelijk stadium te kunnen starten, door ambulance personeel of personeel op de spoedafdeling, waardoor de kans op behoud van de hartspeer wordt gemaximaliseerd. RUC-4 onderscheidt zich van de huidige α IIb β 3-antagonisten omdat het gebaseerd is op nieuwe informatie over de receptorstructuur en specifiek ontworpen is om vroege toediening te vergemakkelijken. RUC-4 blokkeert de binding van het ligand aan

de $\alpha\text{IIb}\beta 3$ receptor door binding aan zowel de αIIb als de $\beta 3$ en blokkeert de verplaatsing van Mg^{2+} welke nodig is voor de binding van het ligand. Hierdoor wordt de $\beta 3$ in zijn inactieve conformatie geblokkeerd. Dit kan de kans op het ontwikkelen van trombocytopenie verminderen omdat uit gegevens blijkt dat veel van de trombocytopenie, die door de huidige $\alpha\text{IIb}\beta 3$ -antagonisten wordt veroorzaakt, te wijten is aan de aanwezigheid van antilichamen tegen conformaties van de receptor die door de binding van deze geneesmiddelen wordt geïnduceerd.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel:

- Het beoordelen van de PD-eigenschappen van een éénmalige subcutane injectie met RUC-4 bij STEMI-patiënten die zich presenteren op de HCK met de intentie een primaire coronaire angioplastiek uit te voeren.
- Het beoordelen van de PK-eigenschappen van een éénmalige subcutane injectie van RUC-4 bij STEMI-patiënten die zich presenteren op de HCK met de intentie een primaire coronaire angioplastiek uit te voeren.
- het beoordelen van de veiligheid en tolerantie van RUC-4

Secundaire doelstellingen:

- het beoordelen van het aantal bloedplaatjes op specifieke tijdstippen voor en na toediening van RUC-4
- het beoordelen van bloedingscomplicaties*, na een éénmalige SC injectie van RUC-4, op specifieke tijdstippen, op moment van ontslag en na 15 en 30 dagen follow-up
- het beoordelen van intraprocedurele trombose
- het beoordelen van (huid)reacties op op de injectieplaats, na een éénmalige subcutane injectie van RUC-4, op specifieke tijdstippen en na 15 en 30 dagen follow-up
- evalueren van verschillen in PD of PK binnen enige behandelingsgroep (geslacht, gewicht, BMI, leeftijd)

* volgens de BARC (II, III en V), ISTH Major en TIMI Major criteria

Onderzoekopzet

Dit is een open-label, fase 2 single center studie.

De verwachte duur van deze studie is in totaal 18-20 weken; waarvan 14-16 weken rekrutering met maximaal twee tussentijdse analyses door de SRC (Safety Review Committee) aan het einde van een cohort. De tussentijdse analyses kunnen worden uitgevoerd zonder de 30 dagen follow-up data.

De beslissing om de dosering te verhogen, te verlagen of te handhaven, zal gebaseerd zijn op de tussentijdse analyse door de CSR.

De duur van de deelname voor elke patiënt is 1 maand (± 7 dagen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige subcutane injectie RUC-4. 3 cohorten: Initiële dosering / Eerste Cohort: 0.075 mg/kg. Tweede en derde Cohort: Verlaging dosering, verhoging dosering (met 0.015 mg/kg) of ongewijzigde dosering.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Extra handelingen in het kader van het onderzoek: 7 of 8 x extra bloedafname waarvoor 2 tot 4 extra wordt geprikt. Overige handelingen zijn reguliere handelingen.

Risico's en ongemakken:

- De volgende bijwerkingen van RUC-4 zijn bekend:
- het optreden van huidirritaties op de injectieplaats van RUC-4
- het optreden van kleine bloedingen nabij de injectieplaats van RUC-4
- De volgende onderzoekstesten kunnen de genoemde risico*s/ongemakken met zich meebrengen.
- Bloed prikken: Lokale pijn en/of een bloeditstorting

Contactpersonen

Publiek

CeleCor Therapeutics, Inc.

Merryfield Row 3210
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

CeleCor Therapeutics, Inc.

Merryfield Row 3210
San Diego CA 92121
US

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 met STEMI, die zich presenteren met aanhoudende klachten van pijn op de borst (> 30 min) en blijvende ST-segment elevatie van ≥ 1 mm in twee aangrenzende ECG-afleidingen, waarbij de cumulatieve ST-segmentafwijking > 6 mm is, bij wie naar verwachting de totale duur van de klachten tot het eerste intracoronaire device gebruik (exclusief een draad) minder dan 6 uur zal zijn
- Volwassen mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder
- Vrouwen mogen niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en niet vruchtbaar zijn (postmenopauzaal of chirurgisch gesteriliseerd)
- Gewicht (volgens de anamnese) tussen 52 en 120 kg
- Schriftelijke en ondertekende toestemming (na korte (mondelinge) vorm van de toestemmingsprocedure op de HCK)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hoge waarschijnlijkheid dat het huidige STEMI wordt veroorzaakt door stenttrombose, waarbij de vorige PCI, met betrekking tot deze stenttrombose, < 1 maand geleden is
- Hoog vermoeden van COVID-19 besmetting (bekende blootstelling, hypoxie, koorts, hoest)
- Hoog vermoeden van type II MI
- Out of Hospital Cardiac arrest (OHCA)
- Therapieresistente cardiogene shock (systolische bloeddruk ≤ 80 mm Hg > 30 minuten)
- Aanhoudende ernstige hypertensie (systolische bloeddruk > 180 mm Hg of diastolische bloeddruk > 110 mm Hg)
- Presentatie met atrium fibrilleren de novo
- Bekende een ernstige leveraandoening
- Bekende ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml)

/ min of serumcreatinine > 200 mmol / L [$> 2,5$ mg / dL])

- Bekend met een linker bundeltakblok
- Noodzaak voor behandeling met orale antistolling (vitamine K-antagonisten {VKA} of directe orale antagonist (DOACs))
- Chronisch gebruik van P2Y₁₂-antagonisten
- Huidige bestaande behandeling met α IIb β 3-receptorantagonist (anders dan RUC-4)
- Stollingsafwijking, bekende bloedingsstoornis of voorgeschiedenis van gedocumenteerde eerdere hemorragische of trombotische beroerte < 6 maanden
- Geschiedenis van bovenste of onderste GI-bloeding in het afgelopen jaar
- Bekende klinisch belangrijke bloedarmoede
- Bekende klinisch belangrijke trombocytopenie (aantal bloedplaatjes minder dan 150.000 / μ L)
- Voorgeschiedenis met allergie voor een van de bestanddelen van de RUC-4-medicatie (bijvoorbeeld: acetaatbuffer, sucrose)
- Grote chirurgische ingreep in de laatste 6 maanden
- Levensverwachting van minder dan 6 maanden
- Elke klinisch significante afwijking die vóór de inschrijving is vastgesteld en die naar het oordeel van de onderzoeker veilige voltooiing van de studie uitsluit
- Onwil of onvermogen om te voldoen aan de vereisten van dit protocol, inclusief de aanwezigheid van een aandoening (fysiek, mentaal of sociaal) die waarschijnlijk van invloed is op het vermogen van de patiënt om aan het studieprotocol te voldoen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-06-2020
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: RUC-4
Generieke naam: RUC-4

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2020
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
EudraCT	EUCTR2019-004282-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04284995
CCMO	NL72032.100.19