

Gerandomiseerd, multicentrisch interventieonderzoek ter vergelijking van de effecten van alirocumab op coronaire arteriosclerose bij patiënten met een acuut hartinfarct. Een serieel beeldvormend meervatsonderzoek met behulp van intravasculaire echoscopie, spectroscopie en optische coherentietomografie

Gepubliceerd: 13-12-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair doel: Onderzoeken wat het effect van LDL -C verlaging middels PCSK9 remmer alirocumab is op de procentuele verandering in 'atheroma volume' (PAV) in niet-infarct gerelateerde kransslagaderen van patiënten met een acuut hartinfarct....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50428

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PACMAN AMI

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Coronaire Atherosclerose; Hart en Vaatziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Insel Gruppe AG - Inselspital

Overige ondersteuning: Inselspital, Regeneron Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AliroCuMab, Coronaire Atherosclerose, LDL-cholesterol, PCSK9 Antilichaam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De procentuele verandering in 'atheroma volume' (PAV)

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in 'lipid core burden index', macrofaag accumulatie, en fibrous cap thickness van coronaire plaques (bepaald door middel van OCT)

- Veranderingen in vet gehalten (cholesterol, LDL-C, HDL-C, Lp(a), triglycerides, non-HDL-C, Apo B, Apo A-1, ratio Apo B/Apo A-1, Apo C-III), inflammatoire biomarkers (hs-CRP, TNF α , IL-1b, IL-6, MPO, cystatine, SIRT1, SIRT6) en andere geselecteerde biomarkers (hs-troponin T, NT-pro-BNP)

- Gerapporteerde bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart en vaatziekten zijn de meest voorkomende doodsoorzaak de geïndustrialiseerde wereld. Een verhoogd cholesterol gehalte is een belangrijk risico factor voor de ontwikkeling en progressie van hart en vaatziekten. Statines verlagen de bloedwaarden van 'low-density lipoprotein cholesterol' (LDL -C) en proportioneel aan de hoogte van de LDL -C verlaging, neemt het risico op cardiovasculaire sterfte af. Hoewel Statines tegenwoordig de standaard behandeling vormen voor preventie van hart- en vaatziekten, bereikt bijna 50% van de met statines behandelde Europese en Canadese patiënten de beoogde LDL -C waarde niet, of tolereren de effectieve statine dosering niet. Daarmee blijft het LDL-geassocieerde risico op hart- en vaatziekten. Om deze reden is het belangrijk om onderzoek te doen naar additionele medicatie strategieën om de cholesterolwaarden te verlagen en de kans op hart en vaatziekten te verlagen.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Onderzoeken wat het effect van LDL -C verlaging middels PCSK9 remmer alirocumab is op de procentuele verandering in 'atheroma volume' (PAV) in niet-infarct gerelateerde kransslagaderen van patiënten met een acuut hartinfarct. Deze patiënten hebben een succesvolle 'percutaneous coronary intervention' (PCI) ondergaan in de infarct-gerelateerde kransslagader en krijgen de standaard aanbevolen behandeling met statines. De werking van alirocumab wordt vergeleken met placebo.

Secundair doelen:

Onderzoeken wat het effect van PCSK9 remmer alirocumab is op de verandering in 'lipid core burden index', macrofaag accumulatie, en fibrous cap thickness van coronaire plaques in non-infarct gerelateerde kransslagaderen. De werking van alirocumab wordt vergeleken met placebo.

Onderzoeken wat het effect van alirocumab is op veranderingen in vet gehaltes (cholesterol, LDL-C, HDL-C, Lp(a), triglycerides, non-HDL-C, Apo B, Apo A-1, ratio Apo B/Apo A-1, Apo C-III), inflammatoire biomarkers (hs-CRP, TNF α , IL-1b, IL-6, MPO, cystatine, SIRT1, SIRT6) en andere geselecteerde biomarkers (hs-troponin T, NT-pro-BNP). Daarnaast worden potentiële associaties met veranderingen in de eigenschappen van coronaire plaques onderzocht.

Het onderzoeken van bijwerkingen in patiënten die behandeld worden met alirocumab.

Onderzoekopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, superiority, dubbel-blind (onderzoeker en patient geblindeerd over behandeling), placebo-gecontroleerd, parallele-groep, multi-center studie om het effect van alirocumab op de lasten

en samenstelling van coronaire atherosclerotische plaques te onderzoeken, door middel van intracoronaire beeldvorming op baseline en 52 weken van de behandeling van patiënten met een acuut myocardinfarct, die PCI hebben ondergaan. Het primaire eindpunt zal worden bepaald op 52 weken na randomizatie (of zo snel mogelijk daarna zodra de COVID-19 restricties dit toelaten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij aanvang van het onderzoek en na één jaar worden met drie verschillende methodes (IVUS, NIRS, OCT) beelden gemaakt van de kransslagaderen. Daarvoor staat na 2, 4 en 24 weken een bezoek aan het Erasmus gepland, alsmede vier telefoongesprekken (na 8, 12, 36 en 48 weken). De bezoeken aan het ziekenhuis hebben tot doel om de toediening van het onderzoeksmiddel te oefenen en het onderzoeksgeneesmiddel te overhandigen. Bij het bezoek na 4 weken wordt daarnaast nog bloed afgenomen. De telefoongesprekken door het onderzoeksteam hebben tot doel om mogelijke ongewenste voorvallen (bijwerkingen) vast te leggen en ervoor te zorgen dat de injecties met het onderzoeksmiddel regelmatig worden toediend. Als deel van het onderzoek vindt na 52 weken (of zo snel mogelijk daarna zodra de COVID-19 restricties dit toelaten) een hartkatheteronderzoek plaats.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel werd door gezonde proefpersonen en patiënten met een verhoogd vetgehalte in het bloed in het algemeen goed verdragen. Bijwerkingen die optraden bij 1% tot 10% waren:

- * reacties op de injectieplaats (roodheid, jeuk, zwelling/gevoeligheid)
- * hoesten, bijholteontsteking, bronchiale ontstekingen
- * spierpijn
- * jeuk
- * diarree

Het uitvoeren van de beeldvorming in uw kransslagaders kan in zeldzame gevallen (<0,5%) tot schade aan de kransslagaders leiden (scheurtje, vorming van een bloedpropje) die wellicht met een extra stent behandeld moet worden.

Contactpersonen

Publiek

Insel Gruppe AG - Inselspital

Freiburgstrasse 8
Bern 3010
CH

Wetenschappelijk

Insel Gruppe AG - Inselspital

Freiburgstrasse 8
Bern 3010
CH

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)

- Man of vrouw, leeftijd ≥ 18 jaar tijdens de screening, - Acuut myocardinfarct: acuut STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) waarvoor de pijn binnen ≤ 24 h is gestart, of NSTEMI (non-ST segment elevation myocardial infarction), met minimaal één coronair segment (culprit lesion) dat PCI moet ondergaan, - LDL-C ≤ 70 mg/dL (≤ 1.8 mmol/L) vastgesteld voor of tijdens de PCI in patiënten die enige stabiele statine behandeling binnen ≤ 4 weeks voor studie inclusie heeft ondergaan; OF LDL-C ≤ 125 mg/dL (≤ 3.2 mmol/L) in patiënten die statine-naïef zijn of geen statine behandeling voor ≤ 4 weken voor inclusie hebben ondergaan., - De aanwezigheid van minimaal twee grote inheemse coronaire slagaderen (*target vessels*) die elk voldoen aan de volgende criteria voor intracoronaire beeldvorming, direct na de bepalende PCI procedure:
 - > Angiografisch bewijs van $< 50\%$ afname van het lumen diameter gebaseerd op een angiografische visuele schatting
 - > Target vessel wordt beoordeeld als toegankelijk voor de beeldvormende katheters and als geschikt voor intracoronaire beeldvorming in het proximale (50mm) segment (*target segment*)
- Target vessel mag geen bypass (saphenous vein or arterial) graft of een gebypast inheems bloedvat zijn
- Target vessel mag geen voorgaande PCI hebben ondergaan binnen het doelsegment

- Target vessel is volgens de Investigator geen kandidaat voor interventie tijdens de bepalende PCI of tijdens de daarop volgende 6 maanden.
- Hemodynamische stabiliteit die het herhaaldelijke toedienen van nitroglycerine toestaat.
- Subject heeft het vermogen om de studiespecifieke eisen te begrijpen en weloverwogen toestemming te geven.
- Bereidwilligheid om de vervolg behandelingen voor intracoronaire beeldvorming te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 'Left-main disease', gedefinieerd als *50% afname van het diameter lumen of het hoofdvat van de linker kransslagader door angiografische visuele schatting.
- 'Three-vessel disease', gedefinieerd als *70% afname in het diameter lumen van drie grote kransslagaderen in het epicard, bepaald door angiografische visuele schatting of in grote takken van één of meer van deze slagaderen, ongeacht de locatie (een proximale 50mm of meer distale lokalisatie) van de geblokkeerde lesies.
- Geschiedenis van een coronaire bypassoperatie
- TIMI stroom <2 van het infarct-gerelateerde bloedvat na PCI
- Niet-stabiele klinische status (hemodynamische of elektrische instabiliteit)
- Significante coronaire calcificatie of kronkeligheid die IVUS, NIRS and OCT evaluatie uitsluit
- Ongecontroleerde hartritmestoornissen, gedefinieerd als terugkomende en symptomatische ventriculaire tachycardie of atriale fibrillatie met snelle ventriculaire respons die niet gecontroleerd wordt door medicaties gedurende 3 maanden voor de screening.
- Ernstige nierdisfunctie, gedefinieerd door middel van een geschat glomerulaire filtratie snelheid van <30 ml/min/1.73m²
- Actieve leverziekte of leverdysfunctie;
- Bekende intolerantie voor rosuvastatin OF Bekende statine intolerantie gedefinieerd door de volgende criteria:
 - intolerantie voor tenminste 2 verschillende statines (één statine gedoseerd op het laagste gemiddelde dagelijkse start dosering en de andere statine op ieder mogelijke dosering): Intolerantie geassocieerd met bevestigde, onverdraagbare statine-gerelateerde bijwerkingen of significante biomarker afwijkingen; symptoom of biomarker verandert de resolutie of significante vooruitgang betreffende dosisverlaging of beëindiging; verandering in symptomen of biomarkers die niet toe te schrijven zijn aan vastgestelde predisposities zoals medicatie-medicatie interacties en herkende condities die de kans op statine intoleranties verhogen.
- Bekende allergie voor contrast medium, heparine, aspirine, ticagrelor of prasugrel

- Bekende gevoeligheid voor ieder toe te dienen substantie, inclusief bekende statine intolerantie.
- Patiënten die voorheen alirocumab of andere PCSK9 inhibitors toegediend hebben gekregen.
- Patiënten die cholesterol ster transfer protein remmers toegediend zijn in de opeenvolgende 12 maanden voor screening.
- Behandeling met systemisch steroids of systemisch cyclosporine in de afgelopen 3 maanden
- Bekende actieve infectie of grote hematologische, metabolische, of endocriene dysfunctie major hematologic, metabolic, or endocrine dysfunction, naar het oordeel van de Onderzoeker
- Geplande operatie binnen 12 maanden
- Patiënten die niet beschikbaar zijn voor de beoogde studie-gerelateerde visites, naar het oordeel van de Onderzoeker.
- Hedendaagse deelname in een andere studie waarin een medisch hulpmiddel of medicijn wordt onderzocht.
- Verleden van kanker binnen de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandelde basocellulair carcinoom, Plaveiselcelcarcinoom, of in situ baarmoederhalskanker
- Levensverwachting van minder dan 1 jaar
- Vrouw in de vruchtbare leeftijd (leeftijd <50 jaar en een laatste menstruatie binnen de afgelopen 12 maanden), die geen sterilisatie, ovariectomie of hysterectomy hebben ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-07-2018

Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Praluent
Generieke naam: Alirocumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	09-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-001502-15-NL

NCT03067844

NL61713.078.17