

Fase 2, multicenter, gerandomiseerde, parallelle, 3-armige, placebogecontroleerde studie naar de beoordeling van werkzaamheid en veiligheid van CDR132L bij patiënten met verminderde linker ventrikel ejectiefractie ($\leq 45\%$) na myocardinfarct (HF-REVERT)

Gepubliceerd: 15-03-2022 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507569-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit is een fase 2, multicenter, gerandomiseerde, parallelle, 3-armige, placebogecontroleerde studie om de werkzaamheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53818

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CDR132L (Cardior)

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Verminderd Linker ventrikel ejectiefractie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IQVIA Biotech

Overige ondersteuning: cardior pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ejectiefractie, HF-REVERT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is gedefinieerd als de procentuele (%) verandering van de uitgangswaarde van de LVESVI op maand 6

vergeleken met uitgangswaarde (na reperfusie, voor start behandeling) bovenop

SoC zoals gemeten door

ECHO (centraal laboratorium).

De vergelijking zal worden uitgevoerd voor de dosisgroep van 10 mg/kg versus

placebo, gevolgd door 5 mg/kg

versus placebo binnen een hiërarchische testprocedure in twee stappen.

Het doel is de superioriteit aan te tonen van de 10 mg/kg-doseringsgroep ($\mu T10$)

en de 5 mg/kg-doseringsgroep

($\mu T5$) ten opzichte van placebo (μP) aan te tonen binnen een hiërarchische

testprocedure met twee stappen:

Stap 1

- $H01: \mu T10 \leq \mu P$

- H11: $\mu_{T10} > \mu_P$

Als stap 1 succesvol is, wordt overgegaan tot stap 2.

CONFIDENTIEEL Protocol CDR132L-P2-01 - Oorspronkelijk protocol

56

Als stap 1 niet succesvol is, ga dan niet verder met stap 2.

Stap 2

- H02: $\mu_{T5} \leq \mu_P$

- H12: $\mu_{T5} > \mu_P$

Om superioriteit aan te tonen, moet het effect van de dosisgroep van 10 mg op de procentuele verandering in LVESVI

groter zijn (d.w.z. een grotere afname) dan het effect binnen de placebogroep.

De procentuele verandering in LVESVI ten opzichte van de uitgangswaarde zal worden geanalyseerd met ANCOVA, waarbij placebo

als referentie. In het model wordt de behandeling als vast effect opgenomen en de uitgangs LVESVI

als covariaat.

Secundaire uitkomstmaten

De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in continue secundaire eindpunten zal ook worden geanalyseerd met behulp van

ANCOVA, met placebo als referentie. In het model wordt behandeling als vast effect

effect en de uitgangswaarde als covariaat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige state-of-the-art HF farmacotherapie is grotendeels gericht op symptomatische behandeling; dat wil zeggen, voornamelijk op het verminderen van de cardiale belasting door het verminderen van neurohormonale overdrive en volume retentie. De aanbevolen richtlijn-gerichte medische therapie (GDMT) omvat diuretica, angiotensine-converterende enzymremmers, angiotensine II-receptorblokkers, bètablokkers, aldosteronantagonisten, angiotensinereceptor-nefrilysineremmers, en ivabradine. Mechanische ondersteuning van de bloedsomloop en harttransplantatie zijn voorbehouden voor de behandeling van patiënten met ernstige HF met verminderde ejectiefractie (EF), bij wie GDMT niet is gelukt.¹⁴ Nieuwe, efficiënte, ziektebevorderende die het sterftcijfer en de ziekenhuisopname verminderen, zijn dringend nodig om curatieve hoop te bieden voor deze patiënten. CDR132L is een uniek, op miRNA gebaseerd geneesmiddel van de volgende generatie voor HF, met het potentieel om de patiëntenzorg te verbeteren en de financiële last van de HF-zorg te verminderen. Het werkingsmechanisme (MoA) van CDR132L heeft de volgende sleutelementen die de basis vormen van zijn rol als nieuw geneesmiddel in HF: a) normalisatie van afwijkende cardiale miR-132 niveaus, b) normalisatie van calciumsignalering en contractiliteit, alsmede van de hartfunctie, c) verbetering van in cardiale autofagie en homeostase, en d) vermindering van maladaptieve cardiale remodeling (vermindering van pathologische cardiomyocyten groei en hartfibrose).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507569-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit is een fase 2, multicenter, gerandomiseerde, parallelle, 3-armige, placebogecontroleerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van CDR132L bij patiënten met verminderde LVEF ($\leq 45\%$) na MI.

Primair:

Ter beoordeling van de werkzaamheid van 2 dosisniveaus (5 en 10 mg/kg) van CDR132L vergeleken met placebo, toegediend in 3 eenmalige IV doses met een tussenpoos van 28 dagen bij patiënten met LVEF $\leq 45\%$ na MI (STEMI of NSTEMI) als aanvullende therapie bij SoC

behandeling

Secundair:

- Om de veiligheid van 2 dosisniveaus (5 en 10 mg/kg) van CDR132L vergeleken met placebo
- Om de effecten van CDR132L vergeleken met placebo op de hartfunctie
- Om de effecten van CDR132L in vergelijking met placebo op werkzaamheidsgerelateerde biomarkers
- Om de effecten van CDR132L vergeleken met placebo op patiënt welbevinden van de patiënt

Verkenkend:

- Om de effecten van CDR132L vergeleken met placebo op HF episodes
- Om de effecten van CDR132L vergeleken met placebo op cardiale parameters
- Om de effecten van CDR132L vergeleken met placebo op verkennende biomarkers en immunogeniciteit

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicenter, gerandomiseerde, parallelle, 3-armige, placebogecontroleerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van CDR132L bij patiënten met verminderde LVEF ($\leq 45\%$) na MI. Zoals weergegeven in Figuur 1, bestaat deze studie uit een screeningsperiode (die minstens 3 dagen na de MI diagnose moet plaatsvinden), een 6-maanden dubbelblinde periode, en een 6-maanden verlengde opvolging met het einde van de studie (EOS)

Bezoek op dag 360/maand 12.

Patiënten worden minstens 3 dagen na de diagnose MI gescreend om te bepalen of zij in aanmerking komen; alle criteria om in aanmerking te komen

Alle criteria om in aanmerking te komen moeten uiterlijk 14 dagen na de diagnose MI worden bevestigd. Screening en dosering kunnen plaatsvinden in een intramurale (ingeval patiënten zijn opgenomen als gevolg van MI of HF) of poliklinische setting. A

In totaal zullen ongeveer 280 unieke individuele patiënten willekeurig worden toegewezen aan de

3 behandelingsgroepen in een 1:1:1 verhouding, met ongeveer 90 patiënten in elke behandelingsgroep. Groepen

1 en 2 zullen patiënten bevatten die CDR132L respectievelijk 5 mg/kg of 10 mg/kg zullen ontvangen.

Patiënten in de placebogroep (groep 3) worden opgenomen voor de evaluatie van werkzaamheid en veiligheid.

Op dag 1 (bij voorkeur binnen één dag na randomisatie, maar niet later dan 4 dagen na

krijgen de patiënten CDR132L 5 mg/kg, CDR132L 10 mg/kg, of placebo IV toegediend.

De tweede IV-dosis van de aan de patiënt toegewezen behandeling zal worden toegediend op Dag 29 ± 2 dagen, en de derde IV-dosis op dag 57 ± 2 dagen. Voor doses die poliklinisch worden toegediend, moet de patiënt gedurende ten minste 30 minuten na de toediening worden geobserveerd. Alle patiënten moeten de studiebezoeken bijwonen zoals beschreven in de Schedule of Activities (SoA; deel 1.3). Alle patiënten zullen SoC-therapie krijgen na MI en uiteindelijk voor HF. CDR132L of placebo zal worden toegediend als aanvullende therapie bij de SoC-behandeling. Alle patiënten zullen gedurende 10 maanden worden gevolgd om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen. De totale studieduur voor elke patiënt ongeveer 12 maanden. Een Data Safety Monitoring Board (DSMB) zal nauwgezet toezicht houden op alle gegevens om de veiligheid van alle patiënten. Het DSMB-handvest zal de samenstelling, taken, verantwoordelijkheden en werkingsrichtlijnen van de DSMB. Ongeveer 60 Europese studiecentra zullen worden geselecteerd op grond van hun deskundigheid in het uitvoeren van complexe, vroegtijdige klinische studies, alsmede hun vermogen om de richtsnoeren te volgen inzake vastgestelde SoC-behandeling van post-MI en HF-patiënten. De studiecentra moeten beschikken over voldoende opgeleid studiepersoneel hebben om de naleving van dit studieprotocol te garanderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Groep 1 krijgt 5 mg/kg onderzoeksmiddel.
- Groep 2 krijgt 10 mg/kg onderzoeksmiddel.
- Groep 3 krijgt de placebo.

Inschatting van belasting en risico

HF is wereldwijd een groot probleem, met een geschatte prevalentie van 64,34 miljoen gevallen die bijdragen tot 9,91 miljoen verloren jaren door invaliditeit. Hartfalen als complicatie van een acuut MI komt vaak voor en is een sterke voorspeller van overlijden. De incidentie van HF bij patiënten die in het ziekenhuis voor MI varieert tussen 14% en 36%. Remming van miR-132 voorkomt effectief progressie van HF in een diermodel van de ziekte, en translationele in vitro en in vivo studies hebben de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van CDR132L bij HF aangetoond.

Bovendien heeft een recente eerste-in-humane (FIH) studie waarin een reeks doses (0,32 tot 10 mg/kg) werd onderzocht, aangetoond dat CDR132L veilig was en goed werd verdragen bij patiënten met stabiele ischemische HF als aanvullende therapie bij de standaard of Care (SoC), en ondersteunt de voortgang naar de volgende fase van klinische ontwikkeling.

Contactpersonen

Publiek

IQVIA  Biotech

23 Forbury Road .
Reading RG1 3JH
NL

Wetenschappelijk

IQVIA  Biotech

23 Forbury Road .
Reading RG1 3JH
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)

Patiënten komen alleen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als aan alle onderstaande criteria wordt voldaan:

1. Mannelijke of vrouwelijke potentieel niet-vruchtbare patiënten, in de leeftijd van ≥ 30 tot ≤ 80 jaar op de datum van ondertekening van de geïnformeerde toestemming die wordt gedefinieerd als het begin van de screeningsperiode.
2. Spontane AMI (type I) op basis van de universele MI-definitie met randomisatie die moet plaatsvinden niet later dan 14 dagen na de diagnose van het indexincident.²³
3. Patiënt met een LVEF $\leq 45\%$ zoals gemeten door ECHO na MI diagnose (STEMI of NSTEMI).
4. Patiënt met NSTEMI met bewijs van significante myocardiale necrose, aangetoond door een stijging van troponine T of troponine I tot ten minste 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) bij MI diagnose van de indexgebeurtenis.
5. Patiënten met eerdere MI-gebeurtenissen in de voorgeschiedenis kunnen worden opgenomen.
6. Een mannelijke patiënt moet ermee instemmen anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in bijlage 5 van dit protocol tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling en afzien van het doneren van sperma gedurende deze periode.
7. Patiënt met een lichaamsgewicht van ≤ 120 kg.
8. N-terminal pro B-type natriuretic peptide niveau ≥ 125 pg/ml en < 8000 pg/ml
Opmerking: NT-proBNP-waarden die nodig zijn om de geschiktheid te bevestigen, kunnen op elk moment na het MI worden verzameld na het MI, hetzij via de medische voorgeschiedenis (bv. de locatie heeft deze als SoC verzameld zodra de patiënt naar het ziekenhuis is gekomen), via een lokale laboratoriumbeoordeling, of door het sturen van een monster naar het centrale laboratorium (indien locaties het SoC-monster of het lokale laboratoriummonster gebruiken voor de bevestiging van de geschiktheid, is geen extra monster voor de beoordeling door het centrale laboratorium beoordeling nodig).
9. Patiënt met STEMI/NSTEMI die een percutane coronaire interventie of angiografie (indien geen indicatie voor stentplaatsing of ballonprocedure) heeft ondergaan voor dit voorval.
10. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, zoals beschreven in aanhangsel 2, met inbegrip van naleving van de vereisten en beperkingen die in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden van het onderzoek uitgesloten als een van de volgende criteria van toepassing is:

1. Een vrouw in vruchtbare leeftijd (WOCBP) zoals gedefinieerd in Bijlage 5.
2. Patiënt met HF van niet-ischemische oorsprong; bv. myocarditis, alcoholische cardiomyopathie.
3. Patiënt met een voorgeschiedenis van gedecompenseerd HF of een voorgeschiedenis van LVEF < 30% binnen 6 maanden voorafgaand aan de MI-indexgebeurtenis.
4. Patiënt met NYHA-klasse IV bij screening of randomisatie.
5. Patiënt heeft een geplande hartinterventie (angiogram zonder angioplastie is acceptabel)
of een andere geplande operatie na de screeningsperiode.
6. Patiënt heeft een ernstige valvulaire hartziekte.
7. De patiënt heeft een systolische bloeddruk < 90 mmHg of > 180 mmHg, een diastolische bloeddruk < 50 mmHg of > 110 mmHg, en/of hartslag < 50 of > 100 slagen/minuut bij screening of randomisatie.
8. Patiënt met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 mL/min/1,73 m² of aan de dialyse.
9. Patiënt met leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh B of C.
10. Patiënt met bekend actief humaan immunodeficiëntievirus, hepatitis B of hepatitis C infectie bij de screening.
11. Verminderde leverfunctie gedefinieerd door een totaal bilirubinegehalte van $\geq 2 \times$ de ULN en ALT-spiegels van $\geq 3 \times$ ULN.
12. Patiënt heeft een medische voorgeschiedenis van ziekte(n) die de bloed-hersen-barrière beïnvloeden, bijv. beroerte binnen 6 maanden of multiple sclerose.
13. De patiënt heeft een medische voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen of heeft trombocytopenie (trombocyten < 100.000/ μ L).
14. De patiënt heeft slecht gecontroleerde diabetes zoals bepaald door de onderzoeker.
15. De patiënt wordt momenteel behandeld voor epilepsie.
16. Patiënt heeft een huidige of relevante voorgeschiedenis van lichamelijke of psychiatrische ziekte die niet stabiel is/zijn
of een verandering in de behandeling of het gebruik van verboden therapieën tijdens het onderzoek kan vereisen, of ertoe kan leiden
het onwaarschijnlijk is dat de patiënt volledig aan de vereisten van het onderzoek zal voldoen of het onderzoek zal voltooien
onderzoek, of een aandoening die een buitensporig risico inhoudt ten gevolge van het onderzoeksgeneesmiddel of de onderzoeksprocedures.

17. De patiënt heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een van de volgende cardiale aandoeningen: bekende structurele structurele hartafwijkingen buiten HF, familiegeschiedenis van het lange QT-syndroom, cardiale syncope, of terugkerende, idiopathische syncope.
18. Klinisch significante afwijkingen, naar het oordeel van de onderzoeker, in ritme, geleiding of morfologie van het ECG in rust, die een extra veiligheidsrisico voor de patiënt opleveren.
Hieronder vallen patiënten met een van de volgende afwijkingen (bij het screeningsbezoek of op dag -1)
- a) Klinisch significante verlenging van het PR-interval (PQ).
 - b) Intermitterend tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
 - c) Aanhoudende hartritmestoornissen met inbegrip van (maar niet beperkt tot) supraventriculaire tachycardie, elke symptomatische aritmie met uitzondering van geïsoleerde extra systolen.
19. Patiënt met actieve en klinisch-relevante "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" infectie, bevestigd volgens de lokale testrichtlijnen bij screening.
20. De patiënt heeft een andere significante ziekte of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker de patiënt in gevaar kan brengen door deelname aan het onderzoek of van invloed kan zijn op het resultaat van het onderzoek of het vermogen van de patiënt om aan het onderzoek deel te nemen.
21. De patiënt heeft een experimenteel product ontvangen of is behandeld met een experimenteel hulpmiddel binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het studiegeneesmiddel.
22. De patiënt heeft een bekende of vermoede intolerantie of overgevoeligheid voor het studiegeneesmiddel, een nauw verwante verbinding, of een van de vermelde ingrediënten.
23. De patiënt mag niet voor het onderzoek worden ingeschreven als hij/zij een verboden therapie heeft gekregen binnen 3 maanden vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
- a) Behandeling met antikankertherapie (chemotherapie, immuuntherapie, radiotherapie gerichte therapie, of gentherapie) op enig moment tijdens het onderzoek.
 - b) Toediening van een ander onderzoeksmiddel binnen 3 maanden vóór de eerste toediening van studiegeneesmiddel of op enig moment vóór de voltooiing van het onderzoek door de patiënt.
24. De patiënt is betrokken bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (dit geldt voor personeel van de sponsor, personeel op de onderzoekslocatie en externe verkopers).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-07-2022
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CTIS	CTIS2023-507569-24-00
EudraCT	EUCTR2021-006040-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04045405
CCMO	NL80128.042.22