

Het effect van ziltivekimab versus placebo op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekten, chronische nierziekten en systemische ontsteking

Gepubliceerd: 15-06-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506926-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling is om aan te tonen dat maandelijks ziltivekimab 15 mg subcutaan het risico op MACE verminderd (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54148

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZEUS

Aandoening

- Overige aandoening
- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Atherosclerotische hart- en vaatziekten en chronische nierziekten

Aandoening

systemische ontstekingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atherosclerotische hart- en vaatziekten, Chronisch nierfalen, Ontsteking, Subcutane injectie maandelijks

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de tijd van randomisatie tot het eerste bevestigde optreden van een MACE, een samengesteld eindpunt gedefinieerd als: cardiovasculaire dood, niet-fataal myocard infarct (MI) of niet-fatale beroerte.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn:

- Tijd van randomisatie tot het eerste optreden van een uitgebreid MACE eindpunt gedefinieerd als: Cardiovasculaire dood, niet-fataal myocard infarct (MI) of niet-fatale beroerte of opname voor instabiele angina pectoris waarvoor een urgente coronaire revascularisatie is vereist.
- Het aantal opnames voor hartfalen of urgente hartfalen visite.
- Tijd tot het optreden van alle oorzaken van overlijden.
- Tijd tot het eerste optreden van een samengesteld CKD eindpunt gedefinieerd

als: start van aanhoudende $\geq 40\%$ vermindering van geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (CKD-EPI) vergeleken met baseline, nierfalen gedefinieerd als nier dood, start van persisterende eGFR (CKD-EPI) <15 ml / min / 1,73 m² of start van chronische niervervangende therapie (onderhoudsdialyse of niertransplantatie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerotische hart- en vaatziekten (ASCVD) zijn de hoofdoorzaak voor morbiditeit en mortaliteit wereldwijd. ASCVD zorgt voor een grote last voor patiënten en de maatschappij, wat de behoefte aan behandelingen die het risico op cardiovasculaire (CV) gebeurtenissen onder patiënten met vastgestelde ASCVD onderschrijft.

Er is een grote onbeantwoord medische vraag om de behandeling van patiënten met bevestigde ASCVD te verbeteren, in het bijzonder voor degene met chronische nierziekten (CKD), en daarbij het risico op CV gebeurtenissen te verlagen.

Ontsteking is een extra belangrijke risico factor om aandacht aan te schenken bij patiënten met ASCVD met een groot risico op grote CV gebeurtenissen (MACE).

Ziltivekimab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht de tegen interleukine 6 (IL-6) ligand. Beschikbare klinische gegevens ondersteunen de gedachte dat maandelijkse ziltivekimab injectie ontstekingen vermindert, zoals gemeten door hoogsensitieve C-reactief eiwitten (hs-CRP), en daarmee het potentieel heeft om het CV risico te verlagen. Het doel van deze studie is om de effectiviteit van ziltivekimab in het verlagen van het risico op MACE in volwassen patiënten met vastgestelde ASCVD, CKD en systemische ontsteking met een hoog risico op CV gebeurtenissen te laten zien.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506926-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling is om aan te tonen dat maandelijks ziltivekimab 15 mg subcutaan het risico op MACE verminderd (gedefinieerd in het primaire eindpunt) in vergelijking met placebo wanneer dit wordt toegevoegd aan de standaard behandeling bij deelnemers met een ASCVD, chronische nierziekte en systemische ontsteking.

De secundaire doelstellingen is om aan te tonen dat maandelijks ziltivekimab 15 mg subcutaan het risico op MACE verminderd (gedefinieerd in het primaire eindpunt) in vergelijking met placebo wanneer dit wordt toegevoegd aan de standaard behandeling bij deelnemers met een ASCVD, chronische nierziekte en systemische ontsteking met betrekking tot;

- verminderen van het risico op uitgebreide MACE
- verminderen van het risico op hartfalen
- verminderen van het risico op alle oorzaken van dood
- vertragen van de progressie van CKD

Onderzoeksopzet

Dit is een interventionele, gerandomiseerde, parallelgroep, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicenter, multinational cardiovasculaire eindpunten studie opgezet om de effecten van 15 mg ziltivekimab versus placebo (1:1 gerandomiseerd), beide maandelijks subcutaan toegediend and toegevoegd aan standaard zorg, op CV uitkomsten in deelnemers met vastgestelde ASCVD, CKD en systemische ontsteking te onderzoeken.

De studie is event driven, daarom zal het einde van de studie worden gepland volgens een beraamde studie afronding. De verwachte duur van de studie is 48 maanden vanaf randomisatie van de eerste deelnemer.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Maandelijkse ziltivekimab/placebo subcutane injectie met voorgevulde injectiespuit (1 ml) of injectiepen (0.5 ml) voor eenmalig gebruik.

Inschatting van belasting en risico

De nodige voorzorgsmaatregelen zijn genomen bij de opzet en de geplande uitvoering van de studie om de risico's en ongemakken voor deelname aan deze studie te beperken. Daarnaast worden standaard veiligheidstoezichtactiviteiten en medische monitoring uitgevoerd door Novo Nordisk om het risico te minimaliseren. Momenteel zijn er geen geïdentificeerde risico's met ziltivekimab.

Bij andere geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met ziltivekimab, zijn de onderstaande bijwerkingen waargenomen. We weten niet of deze bijwerkingen optreden met ziltivekimab of hoe vaak (infecties, lage concentraties van een bepaald type witte bloedcellen (neutropenie), lage concentraties bloedcellen die 'bloedplaatjes' worden genoemd (trombocytopenie), verhoogde leverenzymen, allergische reacties, huidprobleem op de plaats van injectie, maagzweren).

Een argument dat we in onze fase II-studie een zeer gunstig veiligheidsprofiel voor ziltivekimab hebben gezien, is dat de dosis die wordt gebruikt om de laaggradige ontsteking bij ASCVD te verlagen, veel lager is dan de dosis die wordt gebruikt om de inflammatoire toestand van auto-immuunziekten te verlagen.

Dit doet ons verwachten dat het veiligheidsprofiel dat we in onze fase II-studie hebben gezien, vertaalbaar is naar onze fase III-studie. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het veiligheidsprofiel bij langdurige blootstelling. Daarom zal de veiligheid van de deelnemers tijdens het onderzoek nauwlettend worden gevolgd met specifieke aandacht voor de mogelijke risico's van ziltivekimab, de patiëntenpopulatie die in het onderzoek is opgenomen en de eindpunten die voor het onderzoek zijn gedefinieerd. Bovendien bewaakt een onafhankelijke DMC de veiligheid van de deelnemers die aan het onderzoek deelnemen en beschermt zo de veiligheid van de deelnemers en zorgt voor een positieve baten-risicoverhouding. In voltooide klinische onderzoeken heeft ziltivekimab een vermindering van systemische ontsteking laten zien, zoals beoordeeld door hs-CRP, bij deelnemers met chronisch nierfalen. Ziltivekimab kan het risico op MACE verminderen bij patiënten met bewezen ASCVD, CKD en systemische ontsteking, wat verdere voordelen oplevert voor met ziltivekimab behandelde deelnemers aan het onderzoek. Gezien de maatregelen die zijn genomen om het risico en de belasting voor de deelnemers aan de studie te minimaliseren, worden de potentiële risico's die zijn geïdentificeerd in verband met ziltivekimab gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan deelnemers met een bevestigde ASCVD, CKD en systemische ontsteking met een hoog risico op CV events.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
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)

Chronische nierziekte gedefinieerd door 1 van de volgende:

eGFR ≥ 15 en < 60 ml/min/1,73 m² (op basis van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formule of UACR > 200 mg/g en eGFR > 60 mL/min/1.73 m² (volgens de CKD-EPI creatinine equation).

Hoogsensitief serum C-reefief proteïne (hs-CRP) ≥ 2 mg/l

Bewijs van atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (ASCVD) door een of meer van de volgende aandoeningen:

- Coronaire hartziekte, gedefinieerd als minstens een van de volgende:

a) Gedocumenteerde geschiedenis van myocardinfarct (MI)

b) Eerdere coronaire revascularisatie procedure

c) $\geq 50\%$ stenose in kransslagader, gedocumenteerd door hartkatheterisatie of coronaire CT-angiografie

-Cerebrovasculaire hartziekte, gedefinieerd als minstens een van de volgende:

a) eerdere beroerte van atherosclerotische oorsprong

b) eerdere revascularisatie procedure van de carotis

c) $\geq 50\%$ stenose in de carotis, gedocumenteerd door angiografie met RX, MR, CT of dopplerechografie

-Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (sPAV), gedefinieerd als minstens een van de volgende:

a) claudicatio intermittens met een enkel-armindex (EAI) < 0.90 in rust

b) claudicatio intermittens met $\geq 50\%$ stenose in de perifere slagader, gedocumenteerd door angiografie met RX, MR, CT of dopplerechografie

c) eerdere revascularisatie procedure van de perifere slagader (met uitzondering van de carotis)

d) amputatie van de onderste extremiteiten op of boven de enkel als gevolg van atherosclerotische ziekte (uitgezonderd bijv. trauma of osteomyelitis)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Klinisch bewijs of vermoeden van een actieve infectie
- Myocardinfarct, beroerte, opname voor instabiele angina pectoris, of TIA (Transient Ischaemic Attack) binnen 60 dagen voor randomisatie (bezoek 2).
- Geplande coronaire revascularisatie procedure, geplande revascularisatie van de carotis of geplande revascularisatie voor perifeer vaatlijden bekend op de dag van randomisatie.
- Grote cardiale operatie, niet-cardiale operatie, of grote endoscopische procedure (thoracoscopisch of laparoscopisch) binnen 60 dagen voor randomisatie (bezoek 2) of een andere grote operatie gepland ten tijde van randomisatie (bezoek 2).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-11-2021
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet bekend
Generieke naam:	ziltivekimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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	CTIS2023-506926-35-00
EudraCT	EUCTR2020-004853-59-NL
CCMO	NL77706.018.21