

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van CSL112 bij proefpersonen met acuut coronair syndroom

Gepubliceerd: 14-06-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van CSL112 wat betreft de reductie van het risico op MACE (cardiovasculair overlijden, MI of beroerte) gedurende 90 dagen vanaf het moment van randomisatie bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54553

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AEGIS II studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hartaanval; Kransslagader

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring GmbH

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acuut coronair syndroom, CSL112, Maat voor het klinisch effect, majeure cardiovasculaire gebeurtenissen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de tijd tot het eerste optreden van een van de onderdelen van de samengestelde MACE, namelijk cardiovasculair overlijden, MI of beroerte, gedurende 90 dagen vanaf het moment van randomisatie.

Het primaire eindpunt omvat alle MI's.

Secundaire uitkomstmaten

1. Totale aantal ziekenhuisopnamen vanwege coronaire, cerebrale of perifere ischemie gedurende 90 dagen vanaf het moment van randomisatie.

2. Tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair overlijden, MI of beroerte gedurende 180 dagen vanaf het moment van randomisatie.

3. Tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair overlijden, MI of beroerte gedurende 365 dagen vanaf het moment van randomisatie.

1. De tijd tot het eerste optreden van elk van de afzonderlijke onderdelen van het samengestelde primaire werkzaamheidseindpunt gedurende 90 dagen vanaf het moment van randomisatie:

- Cardiovasculair overlijden
- MI

- Beroerte

2. Tijd tot het optreden van overlijden door welke oorzaak dan ook gedurende 365 dagen vanaf het moment van randomisatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cardiovasculaire (CV) ziekte is wereldwijd de meest voorkomende doodsoorzaak, met 17,3 miljoen sterfgevallen per jaar, een aantal dat naar verwachting zal stijgen tot meer dan 23,6 miljoen in 2030. Per jaar zijn er meer sterfgevallen door cardiovasculaire aandoeningen dan door alle vormen van kanker samen [Mozaffarian et al., 2016]. Het ziekteproces dat verantwoordelijk is voor het merendeel van de sterfgevallen in verband met cardiovasculaire aandoeningen is atherosclerose, wat afhankelijk van het arteriële bed en de ernst kan leiden tot een aantal verschillende acute presentaties; de 2 vaakst voorkomende zijn acuut coronair syndroom (ACS) en ischemische beroerte [Mahoney et al., 2008]. Acuut coronair syndroom is een levensbedreigende aandoening, die het meest voorkomt bij een ruptuur of erosie van een atherosclerotische plaque, waardoor in een kransslagader een trombus ontstaat. Een trombus in een kransslagader kan leiden tot instabiele angina pectoris, een myocardinfarct (MI) (hartaanval of plotseling overlijden). Patiënten houden een verhoogd risico, zelfs nadat ze hersteld zijn van een acute episode van ACS. Op korte termijn kunnen de morbiditeit en mortaliteit in verband met het coronaire index-voorval en recidiverende cardiovasculaire voorvallen oplopen tot 20% per jaar [Morrow, 2010]. In het PLATO-onderzoek, dat bij ACS-patiënte werd uitgevoerd, trad ongeveer 50% van de recidiverende cardiovasculaire voorvallen (CV-overlijden, MI of beroerte) op binnen de eerste 30 dagen van een follow-upperiode van 1 jaar in alle ACS-subgroepen [NDA 22-433/S015 Brilinta®, 2015]. Ondanks vorderingen in therapeutische strategieën voor ACS, blijven patiënten een verhoogd risico hebben van recidiverende ischemische voorvallen, met name in de eerste weken tot maanden na het voorval. Daarom zijn effectieve en veilige therapieën nodig die een klinisch relevante afname in het optreden van recidiverende cardiovasculaire voorvallen bieden naast de huidige secundaire profylaxe voor patiënten met ACS. 'High density'-lipoproteïne (HDL) heeft een beschermend effect in experimentele modellen van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte. Hoewel de voorgestelde atheroprotectieve eigenschappen van HDL veelzijdig zijn [Remaley et al., 2008; Tardif et al., 2009], wordt aangenomen dat HDL deze gunstige effecten heeft door omgekeerd cholesteroltransport, waarbij cholesterol uit de arteriën met atherosclerotische plaque wordt verwijderd en naar de lever wordt vervoerd waar het kan worden uitgescheiden. De verwijdering van cholesterol wordt gemediteerd

door het dominante proteïne van HDL, apolipoproteïne A-I (apoA-I) [Tall, 1998], en door de verwijdering van cholesterol van de slagaderwand neemt de hoeveelheid plaque af. Cholesterolefluxcapaciteit, een ex vivo maat van HDL functie, evalueert het vermogen van HDL om overtollig cholesterol te verwijderen van de atherosclerotische plaque voor transport naar de lever. Deze maat is een correlaat van ernstige MACE- (ongewenste cardiovasculaire voorvallen) eindpunten die onafhankelijk is van HDL-cholesterol [Khera et al., 2011; Rohatgi et al., 2014; Saleheen et al., 2015; Liu et al., 2016; Zhang et al., 2016]. De suggestie is gedaan dat farmacotherapieën die de cholesterolefluxcapaciteit verhogen, eerder voordeel voor de patiënt opleveren dan therapieën die HDL-cholesterol verhogen [Siddiqi et al., 2015]. De centrale hypothese van het programma is dat verhoging van de cholesterolefflux door infusie van CSL112 een afname in recidiverende voorvallen zal bewerkstelligen in de periode met hoog risico na een MI.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van CSL112 wat betreft de reductie van het risico op MACE (cardiovasculair overlijden, MI of beroerte) gedurende 90 dagen vanaf het moment van randomisatie bij proefpersonen met ACS (met de diagnose STEMI of NSTEMI).

Onderzoeksopzet

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen; ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van CSL112, wat betreft de reductie van het risico op MACE (cardiovasculair overlijden, MI of beroerte) bij proefpersonen met ACS (met de diagnose STEMI of NSTEMI), te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling 1 - Onderzoeksmiddel Het werkzame bestanddeel van CSL112 is apoA-I, dat wordt gezuiverd uit menselijk plasma. Apolipoproteïne A-I is geformuleerd met fosfatidylcholine en gestabiliseerd met sucrose en cholaat als hulpstoffen. Gereconstitueerd CSL112 (dosis van 6 g; ongeveer 170 ml) wordt door middel van intraveneuze infusie over een periode van 2 uur in een ader (perifeer of centraal) toegediend. Weeklijkse infusie van het onderzoeksmiddel en dit gedurende 4 weken. Dit brengt het totaal op 4 infusies. Tussen elke infusie dient minstens 5 dagen te zitten en alle 4 infusies moeten toegediend worden binnen de 30 dagen nadat de eerste infusie is toegediend. Behandeling 2 - Placebo (albumine) De placebo-oplossing bestaat uit 30 ml 25% albumine-oplossing verdund met 140 ml 5% dextrose in water. Een hoeveelheid placebo (ongeveer 170 ml) equivalent aan de hoeveelheid CSL112 wordt door middel van intraveneuze infusie over een periode van 2 uur in een ader (perifeer of centraal) toegediend. Weeklijkse infusie van het Placebo (albumine) en dit gedurende 4 weken. Dit brengt het totaal op 4 infusies. Tussen elke infusie dient

minstens 5 dagen te zitten en alle 4 infusies moeten toegediend worden binnen de 30 dagen nadat de eerste infusie is toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De totale duur van het onderzoek zal ongeveer 50 maanden bedragen.

Nadelen van deelname aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen/complicaties van de interventie;
- mogelijke bijwerkingen/ongemakken van de evaluaties in het onderzoek.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- meer tijd;
- bijkomend of langer verblijf in het ziekenhuis;
- extra tests;
- aanwijzingen die u moet opvolgen.

De patiënt kan al dan niet medische baat hebben bij de deelname aan het onderzoek.

Hij of zij kan informatie krijgen over zijn/haar gezondheid door middel van de onderzoeken en medische tests die in dit onderzoek worden gedaan.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
Marburg 35041
DE

Wetenschappelijk

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
Marburg 35041
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

2. In staat schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat zich aan alle vereisten van het protocol te houden.

Man of vrouw van ten minste 18 jaar op het moment van het geven van geïnformeerde toestemming.

Aanwijzingen van myocardnecrose in een klinische setting die passen bij type I (spontaan) MI (STEMI of NSTEMI) veroorzaakt door atherotrombotische coronaire hartziekten, gedefinieerd als volgt:

a. Detectie van een stijging en/of daling van cardiaal troponine I of T met ten minste 1 waarde boven de bovenste grenswaarde van het 99e percentiel

EN

b. 1 of meer van de volgende:

i. Symptomen van acute myocardiale ischemie (d.w.z. als gevolg van een primaire coronaire gebeurtenis)

ii. Nieuwe (of vermoedelijk nieuwe) significante ST/T-golfveranderingen of linkerbundeltakblok

iii. Ontstaan van pathologische Q-golven op elektrocardiogram

iv. Aanwijzingen, op grond van beeldvormend onderzoek, voor nieuw opgetreden verlies van levensvatbaar myocard of afwijkingen in de regionale wandbeweging patroon dat consistent is met een ischemische etiologie.

v. Trombus waargenomen in een kransslagader met behulp van angiografie

Opmerking: Elektrocardiogrammen die zijn gemaakt in het kader van de reguliere zorg kunnen worden gebruikt ter onderbouwing of ter bevestiging van het index-MI.

Geen vermoeden van acute nierschade ten minste 12 uur na toediening van i.v. contrastmiddel (bij proefpersonen die een angiografie hebben ondergaan) of na het eerste medisch contact voor de index-MI (bij proefpersonen die geen angiografie hebben ondergaan). Er moeten gedocumenteerde aanwijzingen zijn voor een stabiele nierfunctie, gedefinieerd als een toename van de serumconcentratie creatinine van ten hoogste 0,3 mg/dl ($\sim 27 \mu\text{mol/l}$) ten opzichte van de

serumcreatininewaarde vóór toediening van contrastmiddel.

Aanwijzingen voor multivessel CAD is meervats coronairlijden, gedefinieerd als een situatie waarin is voldaan aan 1 of meer van de volgende criteria:

- c. Stenose van ten minste 50% van de linker hoofdkransslagader of ten minste 2 epicardiale kransslagader regio's (linkse dalende hoofdslagader, linkse circumflex, rechter arterie) bij katheterisatie tijdens de indexopname.
- d. Eerdere hartkatheterisatie gedocumenteerde stenose van ten minste 50% van de linkse kransslagader of tenminste 2 epicardiale arterie regio's of linker kransslagader (linkse dalende hoofdslagader, linkse circumflex, rechter arterie).
- e. Eerdere percutane coronaire interventie en aanwijzingen voor stenose van ten minste 50% van epicardiale coronaire arterie regio's die niet dezelfde is als de eerder gerevasculariseerde arterie regio's.
- f. Eerdere coronaire arteriële bypassoperatie van meerdere vaten.

Aanwezigheid van vastgestelde cardiovasculaire risicofactor(en), gedefinieerd als:

a. diabetes inzake farmacotherapie

OF

2 of meer van de volgende:

g. Leeftijd ≥ 65 jaar

h. Eerdere voorgeschiedenis van MI

Perifere vaatziekte

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * voortdurende hemodynamisch instabiliteit
 - * bewijs van hepatobiliaire ziekte
 - * bewijs van ernstige chronische leverziekte
 - * geplande om coronaire arterie bypass-transplantaatoperaties te ondergaan na randomisatie, zoals bepaald op het moment van screening.
 - * lichaamsgewicht < 50 kg
 - * gekende of vermoedelijke hypersensitiviteit voor het onderzoeksmiddel of voor één van de hulpstoffen of placebo (albumine)
 - * een voorgeschiedenis van IgA-tekort of antistoffen voor IgA
 - * andere comorbide condities, gelijktijdige geneesmiddelen
- Voor een volledige lijst refereer nr p41, 42 en 43 van het Protocol.

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:	08-01-2019
Aantal proefpersonen:	1650
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CSL112-3001
Generieke naam:	Apolipoproteïn A-I

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2023
Soort:	Amendement
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	EUCTR2017-000996-98-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03473223
CCMO	NL65261.029.18