

Multi centrum, gerandomiseerd, dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie om de effectiviteit en de veiligheid te evalueren van 2 doseringen van RO4905417 (R1512), toegediend aan patiënten met non ST-elevatie Myocard Infarct (Non-STEMI) die Percutane Coronaire Interventie ondergaan.

Gepubliceerd: 16-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair eindpunt: Het primaire eindpunt van dit onderzoek is om bij patiënten die PCI ondergaan, vanaf aanvang de verandering in de cardiale necrose biomarker troponine-I te evalueren, 16 uur en 24 uur (of het tijdstip van ontslag, afhankelijk van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BP25619

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

non-STEMI / Hart infarct / myocard infarct

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffmann La Roche Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 2 doseringen RO4905417, Effectiviteit en veiligheid, Non ST Elevatie Myocard Infarct, Percutane Coronaire Interventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheid doel van deze studie is:

- Om de effectiviteit van RO4905417 te evalueren in het verminderen van de procedurele schade tijdens de PCI

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheid en veiligheids doelstellingen van deze studie zijn:

- Veranderingen in andere cardiale en renale biomerkers evalueren
- Om de veiligheid van RO4905417 te evalueren door monitoring van bijwerkingen en de incidentie van major adverse vascular events op 30 en 120 dagen na de PCI na een enkele dosis van studiemedicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart-en vaatziekten (HVZ) zijn de belangrijkste doodsoorzaken volgens de American Heart Association's 2010 Heart Disease and Stroke Statistics en coronaire hartziekte (CAD) is de meest voorkomende vorm van HVZ. Als CAD progressie vertoont, er sprake is van vernauwing en obstructie van het lumen

van de coronaire bloedvaten, wordt de stroom van zuurstofrijk bloed naar de hartspier beperkt. Verstoppingen van de slagaders naar het hart kunnen leiden tot angina pectoris en uiteindelijk myocardinfarct. De twee primaire interventies voor patiënten met meervatslijden zijn coronaire bypass graft (CABG) en percutane coronaire interventie (PCI).

Percutane coronaire interventie is uitgegroeid tot een standaard re-vascularisatie procedure voor patiënten met coronair vaatlijden. Sinds de introductie in de kliniek in 1977, hebben er duidelijke technologische vooruitgangen plaatsgevonden. PCI is een veilige procedure die wordt gebruikt om steeds complexere letsels te behandelen bij patiënten met zowel stabiele en instabiele coronaire hartziekte. Toch komt peri procedurele myocard schade voor bij 4% tot 50% van de patiënten en belangrijker nog, kunnen zelfs optreden na PCI-procedures die schijnbaar zonder issues hebben plaats gevonden. PCI kan leiden tot myocardinfarct, of een noodzakelijke dringende herhaling van re-vascularisatie, of zelfs de dood.

De pathofysiologie van de post-PCI myocard schade is multifactorieel, maar een ontsteking lijkt een centrale rol te spelen. Hyperplasie van de arteriële intima op de plek van de interventie blijft een van de belangrijkste oorzaken van het late falen van PCI. Schade aan de vaatwand tijdens interventie leidt tot activatie van leukocyten, endotheelcellen en gladde spiercellen.

Belangrijker nog, ontstekings-en cellulaire veranderingen na PCI blijven niet beperkt tot de gewonde arteriële intima en de proximale adventitia, maar zijn ook aanwezig in perivascuair weefsel op enkele millimeters afstand van de vaatwand. Tijdens angioplastiek van varkenskransslagaders, zijn neutrofielen en macrofagen ontdekt tot ver in het myocard. Adhesiemoleculen zoals P-selectine, VCAM-1 en E-selectine worden tot expressie gebracht door de endotheliale cellen van de microvaten van het myocard. Deze dierlijke studies komen overeen met klinische observaties dat geactiveerde neutrofielen aanwezig zijn in de coronaire sinus na PCI. Het vrijkomen van proteolytische enzymen en het genereren van reactieve zuurstof radicalen door deze geactiveerde neutrofielen kunnen op hun beurt endotheliale schade verergeren tijdens PCI veroorzaken. Concentraties van diverse inflammatoire markers waaronder tumor necrosis-factor alpha, C-reactief proteïne, en IL-6 zijn verhoogd als reactie op PCI. PCI is ook in verband gebracht met bloedplaatjesactivatie zoals wordt aangetoond door verhoogde oplosbaar P-selectine (sP-selectine) concentraties. Opgesomd, suggereren deze data dat PCI een uitgebreide ontstekingsreactie en proliferatieve respons in het vaatstelsel stimuleert die uiteindelijk kan leiden tot schade aan het myocard en / of later restenose. Restenose blijft nog steeds een grote beperking van de klinische bruikbaarheid van de PCI. Ondanks de primaire slaagkans van 90%, is de incidentie van chronische restenose na PCI 40% binnen 6 maanden. Migratie van leukocyten door het endotheel, bloedplaatjes aggregatie en thrombusvorming lijken belangrijke redenen te zijn voor de restenose na PCI. Heider et al.. merkte op dat patiënten die restenose ontwikkelden na PCI binnen zes maanden, significant hogere concentraties van de adhesiemoleculen P-selectine, E-selectine, en VCAM-1 hadden tot 30 dagen na de PCI in vergelijking met patiënten die geen restenose ontwikkelden.

P-selectine, een cel adhesie molecuul tot expressie gebracht op geactiveerde

endothelcellen en bloedplaatjes, speelt een cruciale rol in de leukocyten tethering en rollen op de vaatwand en de daaropvolgende diapedese. Na activering van endothelcellen, kan P-selectine snel getransloceerd worden van Weibel-Palade lichamen naar het membraanoppervlak om te bemiddelen in het rollen van de leukocyten door interactie met gesialyleerde, gefucosyleerde liganden zoals P-selectine glycoproteïne ligand 1 (PSGL-1). Wanneer tot expressie gebracht op het endotheliale oppervlak, heeft P-selectine invloed op hemostase en trombose. P-selectine bevordert ook het rollen bloedplaatjes en hechting aan gestimuleerd vaatwanden, ondersteunt leukocyten rekrutering voor trombi en verbetert fibrine vorming. Bovendien, induceert P-selectine de vorming van procoagulation microdeeltjes en bemiddelt bij micropartikel aanwerving bij thrombi, dat trombus groei en stabilisatie bevordert. Het vat komt in een pro-inflammatoire, hypercoagulatie stand terecht, die bijdraagt aan de laesie groei en instabiliteit. Op geactiveerde bloedplaatjes, faciliteert P-selectine de hechting van monocytten aan beschadigd endotheel of sub-endotheliale matrix.

Recente studies in apolipoproteïne E-deficiënte muizen suggereerden dat tijdelijke remming van P-selectine met ofwel anti-P-selectine antilichamen of anti-PSGL-1-antilichamen, significant de macrofaagsamenstelling van de atherosclerotische plaque en neo intimavorming na slagaderlijke verwonding vermindert. Deze resultaten geven aan dat remming van P-selectine schade aan de vaatwand kan verminderen in een atherosclerose diermodel en mogelijk ook myocardiaal letsel na PCI kan verminderen.

Doel van het onderzoek

Primair eindpunt:

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is om bij patiënten die PCI ondergaan, vanaf aanvang de verandering in de cardiale necrose biomarker troponine-I te evalueren, 16 uur en 24 uur (of het tijdstip van ontslag, afhankelijk van wat eerder plaats vindt) na de PCI in de RO4905417 behandelde groepen vergeleken met de placebo groep.

Secundaire eindpunten: De secundaire eindpunten van deze studie bij patiënten die PCI ondergaan zijn:

- Verandering van de uitgangswaarde in troponine-I na 8 uur
- Piek en AUC voor troponine-I, 24 uur na PCI in actieve RO4905417 behandelgroepen in vergelijking met placebo
- Verandering van de uitgangswaarde van de CK-MB op 8, 16 en 24 uur ten opzichte van placebo
- Verandering van de uitgangswaarde in GDF-15 op 120 dagen in actieve RO4905417 behandelgroepen in vergelijking met placebo
- Verandering van de uitgangswaarde van nier-biomarker cystatine C na 24 uur en 30 dagen in in actieve RO4905417 behandelgroepen in vergelijking met placebo

Onderzoeksopzet

Drie armige, multi-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, vergelijkende studie 5 mg / kg dosis en 20 mg / kg dosis van RO4905417 ten opzichte van een placebo.

Patiënten zullen worden gerandomiseerd om ofwel te ontvangen:

- Placebo toegediend als tenminste 1 uur durend infuus voorafgaand aan de PCI
- 5 Mg / kg toegediend als RO4905417 tenminste 1 uur durend infuus voorafgaand aan de PCI
- 20 mg / kg toegediend als RO4905417 tenminste 1 uur durend infuus voorafgaand aan de PCI

De infusie moet ten minste een uur en niet meer dan 24 uur voor de geplande PCI-procedure plaatsvinden. De patiënten zullen worden beoordeeld op acht uur na de PCI, 16 uur post-PCI, en 24 uur post-PCI (of het tijdstip van ontslag, indien dit eerder is). Baseline komt overeen met handelingen en bloedafname uitgevoerd vóór het infuus (voor de procedure). De patiënten hebben een veiligheidsbezoek na 30 en 120 dagen na de infusie. Patiënten die een infuus hebben gekregen, maar geen geplande PCI-procedure hebben gehad, zullen worden gevolgd voor beoordeling van de veiligheid alleen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen voor het onderzoek zullen worden behandeld met RO4905417 volgens het schema, beschreven op pagina 8 en 9 in het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Risico's in andere studies:

RO4905417 wordt goed verdragen tot de hoogste dosis toegediend (20 mg / kg) en voor maximaal drie maanden behandeling (eens per maand toediening), zowel bij gezonde vrijwilligers als PAD patiënten.

Acht ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) zijn gemeld in fase I studies: rhabdomyolyse (mogelijk gerelateerd aan onderzoeksmedicatie) in gezonde proefpersonen die werden behandeld met 0,1 mg / kg, hypofarynxcarcinoom (los van de studie medicijnen) in een PAD patiënt behandeld met 3 mg / kg, acute hepatitis B leidend tot de dood (geen verband met het onderzoek naar medicatie) in een PAD patiënt behandeld met 0,3 mg / kg en vijf SAE's bij patiënten behandeld met placebo, waaronder vier cardiovasculaire bijwerkingen (transient ischaemic attack, acuut myocardiinfarct, angina pectoris en claudicatio intermittens) en een trombocytopenie

De meeste andere bijwerkingen (AE's) waren mild / matig qua intensiteit en zonder gevolgen. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn en de

infectie van de bovenste luchtwegen bij gezonde vrijwilligers, diarree, hypoesthesie en vermoeidheid bij PAD patiënten. Het geheel genomen, waren het patroon en de aard van bijwerkingen vergelijkbaar in de placebo en de actieve behandelde groepen.

Er zijn geen klinisch significante of de dosis-gerelateerde afwijkingen gerapporteerd over ECG en de vitale functies. Geen dosis-gerelateerde afwijkingen werden gerapporteerd van de laboratorium parameters.

Verhoogde CPK-waarden waren de meest gemelde laboratoriumafwijking, maar zonder relatie met de dosering.

Stollingstijd en de aggregatie van bloedplaatjes werden niet beïnvloed door behandeling met RO4905417, bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met PAD die met aspirine of clopidogrel werden behandeld.

Risico's van onderzoeksprocedures:

De onderzoeksprocedures kunnen ook risico's met zich meebrengen en ongemak veroorzaken. Er bestaat een kans op lichte pijn of blauwe plek bij bloedafnames. Sommige mensen vallen flauw bij een bloedafname. Zie ook voor een overzicht van alle studiehandelingen pagina 8 en 9 van het protocol of de antwoorden op vraag E4, E6 en E9 in dit formulier.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden
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)

1. Patiënten > 18 jaar en <85 jaar
2. Patiënten met een diagnose van een niet-STEMI event:
3. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden toegelaten **indien ze twee aanvaardbare methoden van contraceptie gebruiken
4. Body Mass Index (BMI) <40 kg/m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acute ST-elevatie myocard infarct (STEMI)
2. Coronaire laesie met een totale trombotische occlusie of een laesie die distale embolisatie bescherming of trombectomie apparaten vereist
3. Percutane coronaire interventie (PCI) binnen de afgelopen 72 uur
4. Trombolytische therapie in de afgelopen 7 dagen
5. Een grote operatie in de afgelopen drie maanden
6. Geschiedenis van de cerebrale vasculaire ziekte of een beroerte in de afgelopen 3 maanden
7. Bloeding stoornissen
8. Onvoldoende gecontroleerde ernstige hypertensie
9. Eerdere coronaire bypass graft (CABG) chirurgie
10. Gedecompenseerd hartfalen (oedeem en / of ronchi)
11. Acute infectie bij screening of een actieve chronische infectie binnen de 3 maanden voorafgaand aan PCI
12. Patiënten die bekend hiv-positief zijn, patiënten die antiretrovirale medicijnen, of immunosuppressieve patiënten

13. Ongecontroleerde diabetes mellitus (HbA1c > 10%) bij aanvang

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-03-2012
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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	EUCTR2011-001365-40-NL
---------	------------------------

CCMO	NL38478.099.11
------	----------------

Ander register zodra studie is goedgekeurd is de studie te vinden op www.rochetrials.com