

# Evaluatie van het effect van de onderhuidse toediening van 30 mg S78989 in vergelijking met placebo en evaluatie van het effect van de onderhuidse toediening van 60mg 78989 in vergelijking met placebo, op de vermindering van vaatwandontsteking bij patiënten met een duidelijke ontsteking van atherosclerotische plaques. Een 28 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, internationale multicenter explorerende pilot studie met parallelle groepen.

Gepubliceerd: 02-11-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om het effect te evalueren van 4 opeenvolgende maandelijkse onderhuidse toedieningen van 30 mg gevokizumab (in deel A), alsook van 60mg (in deel B) van het onderzoek, versus placebo op de vermindering van...

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39440

### Bron

## Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

### **Synoniemen aandoening**

atherosclerose, vaatwand ontsteking

### **Betreft onderzoek met**

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** I.R.I.S

**Overige ondersteuning:** IRIS (Institut de Recherche Internationales Servier)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** atherosclerose, ontsteking, S78989

## Uitkomstmaten

### **Primaire uitkomstmaten**

De veranderingen van het gemiddelde maximum TBR, van het gemiddeld gemiddelde TBR, van het gemiddelde van de maximale TBR en van de maximale maximum TBR geëvalueerd met 18-FDG PET/CT ten opzichte van de basismeting.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire eindpunten

- De veranderingen in High-Sensitivity C-reactieve proteïne (hs-CRP) en interleukine 6 (IL-6) plasmaconcentraties ten opzichte van de basisbepalingen,
- de veranderingen van andere markers ten opzichte van de basisbepalingen: plasmaconcentraties van cytokines IL-1\*, IL-8, IL-17 en IL1-Ra.
- De veranderingen in monocytentelling ten opzichte van de basisbepalingen.

- Ongewenste nevenwerkingen, antilichamen tegen gevokizumab, PK, biomarkers, farmacogenomics (optioneel).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Ondanks vele therapeutische verbeteringen blijft atherosclerose één van de belangrijkste doodsoorzaken in ontwikkelde landen en neemt de incidentie ook toe in ontwikkelingslanden. In atherosclerotische lesies bevindt zich IL-1\*, dat bijdraagt aan vaatwandafwijkingen door inductie van adhesiemoleculen, chemokines en procoagulante activiteit.

Gevokizumab (S 78989) is een recombinante Human Engineered\* monoklonaal antilichaam dat bindt aan menselijk IL-1\* en dat de activiteit van IL-1 receptoren reguleert. Wegens de hoge affiniteit en potentie van gevokizumab wordt verwacht dat lagere dosissen en gunstiger dosageregimes mogelijk zullen zijn dan met de momenteel beschikbare IL-1\* inhibitors.

Gevokizumab zou bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en een uitgesproken ontsteking van de vaatwand deze ontsteking kunnen verminderen, en het risico op een ernstige cardiovasculaire complicatie kunnen doen dalen of het ontstaan ervan kunnen uitstellen.

Op basis van bijkomende niet klinische en klinische gegevens , alsook tolerantie gegevens, werd besloten om een dosis van 60mg gevokuzimab te bestuderen in een bijkomende groep proefpersonen (deel B) in hetzelfde onderzoeksprotocol.

### Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om het effect te evalueren van 4 opeenvolgende maandelijkse onderhuidse toedieningen van 30 mg gevokizumab (in deel A), alsook van 60mg (in deel B) van het onderzoek, versus placebo op de vermindering van vaatwandontstekingen bij volwassen patiënten met een duidelijke ontsteking van de vaatwand na een recent acuut coronair syndroom.

### Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, gerandomiseerde (2:1), dubbelblinde, met parallelle groepen, placebo gecontroleerd, internationale, multicenter, explorerende, pilot studie.

Het onderzoek zal uitgevoerd worden bij ongeveer 45 patiënten (30 in de gevokizumabgroep en 15 in de placebogroep) in elk deel van de studie (A en B), dus 90 patienten in totaal voor het ganse onderzoek. Gevokuzimab 30mg of 60mg

wordt 1 keer per maand subcutaan toegediend (in totaal 4 injecties tijdens het gehele onderzoek). De totale duur van het onderzoek is 28 weken. De geschatte duur voor de recrutering van alle patiënten is verlengd tot 12 maanden. Onderzoeksplan, zie Figuur (8.2.1)<sup>1</sup> in het protocol

Per patiënt zijn er 7 bezoeken aan de onderzoeksarts : Selectie (ASSE), inclusie (W000), W004, W008, W012, W016 (eind van de behandeling) en follow-up bezoek W028 en 2 bezoeken aan de dienst nucleaire geneeskunde voor de PET-CT scan.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Gevokizumab of placebo.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico: Bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie

Het is, zoals met elk geneesmiddel, mogelijk dat er bijwerkingen optreden. Tot nu toe werd gevokizumab goed verdragen.

Gevokuzimab en middelen die op dezelfde manier werken, kunnen het risico op infecties verhogen. Er kunnen allergische reacties op gevokuzimab voorkomen, met verschijnselen van koorts, rillingen en spierstijfheid (meestal binnen de 2 uur na de injectie). Tot nu toe zijn dit soort reacties nog niet waargenomen met gevokuzimab.

Andere klachten die kunnen voorkomen na injectie zijn misselijkheid, braken, huiduitslag, jeuk, moeilijk ademen, angio-oedeem, lage bloeddruk, hoge bloeddruk en hartritmestoornissen. Over het algemeen zijn de reacties na inspuiting behandelbaar en mild tot matig ernstig, maar de mogelijkheid op levensgevaarlijke reacties kan niet worden uitgesloten ook al werd dit nog niet waargenomen met gevokizumab.

Belasting:

Er zijn 9 bezoeken, met een totale tijdbeslag geschat op 17 à 19 uur. De totale duur van de studie is ongeveer 28 weken.

Er zijn 4 injecties subcutaan met onderzoeksmedicatie (1 ml/keer) (1 injectie per maand).

Lichamelijk onderzoek: 7 keer

ECG: 7 keer

Bloedprikken: 5 keer (ca 40 ml/ keer)

FDG PET-CT scan: 2 keer

Optioneel pharmacogenomic onderzoek: 3 keer (geen extra bloedprik) (ca 10 ml/ keer)

## Contactpersonen

### Publiek

I.R.I.S

Rue Carnot 50  
Suresnes 92284  
FR

### Wetenschappelijk

I.R.I.S

Rue Carnot 50  
Suresnes 92284  
FR

## 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)

Belangrijkste selectiecriteria

- \* Man of vrouw zonder zwangerschapspotentieel (anticonceptie toegestaan), ouder dan 50, patiënten met een gedocumenteerde semi recent (3-12 maanden) acuut coronair syndroom gedefinieerd als een episode van pijn op de borst (of vergelijkbaar) en:
  - o verhoogd troponine
  - o primaire PCI
  - o significante coronaire stenose (visuele evaluatie voor elke percutane dilatatie)
- gediagnostiseerd in ten minste één oorspronkelijk vat op een coronaire angiografie

uitgevoerd na het voorval.

\* Toestemmingsformulier getekend.

\* Alle revascularisatieprocedures, gepland na het acuut voorval, moeten zijn uitgevoerd ten minste 3 maanden voor de selectievisite.

\* Behandeling met statines sinds tenminste 3 maanden voor selectie, en geen enkele verandering in gebruik van geen enkel hypolipemierend middel de 2 maanden voor selectie en tussen selectie en inclusie.;Belangrijkste inclusiecriteria

\* Patiënten met een maximum gemiddelde Target to Background Ratio (TBR), gemeten met 18-FDG PET/CT in een halsslagader of de thoracale aorta > 1.8 bij selectiebezoek.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

\*Zwangerschap

\*Type 1 Diabetes of ongecontroleerde diabetes ((HbA1c>9.5%),

\* Hartchirurgie (inclusief coronaire bypass operatie) in het jaar voor de selectie

\*Chronische inflammatoire aandoening

\*Voorgeschiedenis of symptomen van demyeliniserende ziekte

\*Voorgeschiedenis van kanker in de voorbije 3 jaar anders dan carcinoma in situ van de baarmoederhals of adequaat behandelde niet gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom of basaliom van de huid.

\*Recente of actieve infectieuze ziektes

\*Chronische infectieuze ziektes inclusief actieve tuberculose, HIV en hepatitis B of C

\*Bekende immuundeficiëntie

\*Gebruik van:

-corticosteroïden (> 20 mg/dag prednisolone of equivalent binnen een maand voor de selectie)

-behandeling met biological of immuunsuppressivum binnen de 3 maanden voor de selectie

-levend vaccin binnen de 3 maanden voor de selectie (met de uitzondering van leven griepvaccin en levent H1N1 vaccins die toegelaten zijn tot 2 weken voor inclusie)

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blinding:        | Dubbelblind           |

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Controle: | Placebo                |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 14-01-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 22                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Gevokizumab  |
| Generieke naam: | Gevokizumab  |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-11-2012         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-11-2012         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-03-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-03-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-10-2013         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2013         |
| 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  | EUCTR2012-002677-53-NL |
| CCMO     | NL41339.018.12         |