

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek met dosistitratie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische eigenschappen en farmacodynamische eigenschappen van ISIS 494372 subcutaan toegediend aan patiënten met een hoog lipoproteïne(a)

Gepubliceerd: 07-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstellingen:- Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ISIS 494372 bij individuele patiënten bij oplopende doses van 100, 200 en 300 mg/week.- Karakteriseren van de werkzaamheid van ISIS 494372 voor verlaging van Lp(a), met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42290

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 494372-CS3

Aandoening

- Lipidenmetabolistestoornissen

Synoniemen aandoening

verhoogde lipoproteïne(a)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ISIS Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Isis Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hoog lipoproteïne(a), ISIS 494372, LDL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Serumspiegels van Lp(a) zullen worden beoordeeld na subcutane toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (ISIS 494372 of placebo).

Secundaire uitkomstmaten

Spiegels van geoxideerde fosfolipiden geassocieerd met apoB, Lp-PLA2, lipidspectrum, systemische markers van ontsteking en plasminogeen/stollingsmarkers alsmede veranderingen in isoformgrootte zullen worden beoordeeld na subcutane toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (ISIS 494372 of placebo).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ISIS 494372 is een tweede-generatie antisense oligonucleotide (ASO) medicijn gericht op apo (a). Het bindt aan mRNA wat resulteert in een ribonuclease H (RNase H)-gemedieerde afbraak van de apo (a) mRNA, waardoor de productie van de apo (a)-eiwit wordt voorkomen. Dit resulteert in een reductie van de lipoproteïne (a) niveau. Er wordt geopperd dat een farmacologische vermindering van Lp(a) hart-en vaatziekten kan vertragen of de toestand kan verbeteren door het verminderen van trombotische , atherogene of inflammatoire gebeurtenissen

bij patiënten met hoge Lp (a) niveaus.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ISIS 494372 bij individuele patiënten bij oplopende doses van 100, 200 en 300 mg/week.

- Karakteriseren van de werkzaamheid van ISIS 494372 voor verlaging van Lp(a), met gebruikmaking van dosistitratie in de studie.

Verkennde doelstellingen:

- Bepalen van de farmacodynamische effecten van ISIS 494372 vs. placebo op geoxideerde fosfolipiden geassocieerd met apoB-100, Lp-PLA₂, lipoproteïne(a) isoformgrootte, lipidspectrum, systemische markers van ontsteking en plasminogeen/stollingsmarkers.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2, multicentrisch onderzoek met dosistitratie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort A (n = 50): Patiënten zullen 1:1 worden gerandomiseerd naar toediening van ISIS 494372 of placebo. Cohort B (n = 10): Patiënten zullen 4:1 worden gerandomiseerd naar toediening van ISIS 494372 of placebo. In beide cohorten zullen de patiënten een subcutane dosis krijgen van 100 mg ISIS 494372 of placebo op dagen 1, 8, 15 en 22, een subcutane dosis van 200 mg ISIS 494372 of placebo op dagen 29, 36, 43 en 50, en een dosis van 300 mg ISIS 494372 of placebo op dagen 57, 64, 71 en 78. Patiënten kunnen omlaag worden getitreerd van 200 mg of 300 mg naar een lagere dosis als zij de hogere dosis niet verdragen.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmedicatie

Belasting: 19 bezoeken bij de onderzoeksarts, bij elk onderzoek worden bloed- en urinemonsters afgenomen en naar de vitale functies gekeken. Bij 12 van de bezoeken wordt er studiemedicatie of placebo toegediend.

Contactpersonen

Publiek

ISIS Pharmaceuticals

Gazelle Ct. 2855
Carlsbad 92010
US

Wetenschappelijk

ISIS Pharmaceuticals

Gazelle Ct. 2855
Carlsbad 92010
US

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. Zij moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven (ondertekend en gedateerd) en alle door lokale wetgeving vereiste goedkeuringen en in staat zijn om te voldoen aan alle onderzoekseisen
2. Mannen of vrouwen in de leeftijd van 18 tot en met 75
3. Voldoen aan het volgende:
 - a. Vrouwen mogen niet zwanger zijn en mogen geen borstvoeding geven en moeten hetzij chirurgisch steriel zijn (bijv. tubaocclusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie), hetzij postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorroe bij vrouwen >55 jaar oud of bij vrouwen ≤ 55 jaar oud 12 maanden

spontane amenorroe, zonder andere medische oorzaak en FSHspiegels binnen het postmenopauzale bereik voor het betrokken laboratorium); abstinentie; of indien er seksuele relaties bestaan bij vruchtbare vrouwen moet er een aanvaardbare contraceptiemethode gehanteerd worden (zie sectie 6.3.1) vanaf het moment van het tekenen van informed consent tot minstens 16 weken na inname van de laatste dosis studiemedicatie.

b. Mannen moeten chirurgisch steriel zijn, zich onthouden van geslachtsgemeenschap of, als hij seksueel actief is met een vruchtbare vrouw, moet de patiënt een aanvaardbare vorm van anticonceptie gebruiken (zie rubriek 6.3.1) vanaf het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier tot minimaal 16 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel

4. BMI * 40 kg/m²

5. Lipoproteïne(a) * 125 en < 438 nmol/L ten tijde van de screening (cohort A)

Lipoproteïne(a) * 438 nmol/L (* 175 mg/dL) ten tijde van de screening (cohort B)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante afwijkingen in de medische voorgeschiedenis (bijv. eerder acuut coronair syndroom binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, ingrijpende chirurgie binnen 3 maanden voorafgaand aan screening) of lichamelijk onderzoek

2. Klinisch significante afwijkingen in screeningslaboratoriumwaarden die een patiënt ongeschikt zouden maken voor inclusie, waaronder de volgende:

a. Eiwit/creatinineratio (P/C-ratio) in urine * 0,2 mg/mg. Bij een P/Cratio boven deze drempel kan de geschiktheid worden bevestigd door een kwantitatieve meting van totaal eiwit in urine van < 150 mg/24 uur

b. Positieve test (inclusief sporen) op bloed bij urine-analyse. In het geval van een positieve test kan de geschiktheid worden bevestigd door microscopisch urineonderzoek waarbij ≤ 5 rode bloedcellen (RBC's) per gezichtsveld worden gevonden

c. Alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (AST) > 1,5 × ULN

d. Bilirubine > ULN. Patienten met Gilbert's syndroom (verhoogde indirecte bilirubine met normale directe bilirubine en normale ALT en AST) kunnen tot de studie toegelaten worden na bespreking met de medical monitor.

e. alkalinefosfatase, serum creatinine of BUN >ULN

f. Bloedplaatjestelling 3. Actieve infectie die systemische antivirale of antimicrobiële behandeling noodzakelijk maakt die nog niet is afgerond vóór onderzoeksdag 1

4. Niet bereid zijn zich te houden aan de onderzoeksprocedures, waaronder follow-up, zoals gespecificeerd door dit protocol, of niet

- bereid zijn om volledig samen te werken met de onderzoeker
5. Bekende voorgeschiedenis of positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C of chronische hepatitis B
 6. Een maligniteit in de voorgaande 5 jaar, met uitzondering van basaalof plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de cervix dat met succes is behandeld;
 7. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel, een andere biologische stof of een ander hulpmiddel binnen één maand voorafgaand aan screening of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, welke het langst is
 8. Behandeling met een non-ISIS oligonucleotide (inclusief siRNA) op enig moment of eerdere behandeling met een ISIS oligonucleotide of siRNA binnen 9 maanden voorafgaand aan screening. Patiënten die eerder slechts één dosis hebben gekregen van een ISIS oligonucleotide als onderdeel van een klinisch onderzoek kunnen worden geïncubeerd zolang * 4 maanden zijn verstreken sinds de toediening.
 9. Voorgeschiedenis van hemorragische diathese of coagulopathie
 10. Recente voorgeschiedenis van of actueel drugs- of alcoholmisbruik
 11. gebruik van statins, ezetimibe, niacin, visolie of andere producten die omega-3 vetzuren (inclusief OTC preparaten) of fibraten bevatten, tenzij op een stabiel regime voor minstens 8 weken voor screening en indien dit stabiele regime aangehouden wordt tot het einde van de nabehandelingsevaluatieperiode.
 12. Gebruik van testosterone, oestrogeen, progesterone of progestine, tenzij op een stabiel regime voor minstens 8 weken voor screening en indien dit stabiele regime aangehouden wordt tot het einde van de nabehandelingsevaluatie periode.
 13. Patiënten die op dit moment aferese krijgen om de verhoogde vetgehaltes te reduceren
 14. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen (waaronder kruidenmiddelen of zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen anders dan ibuprofen, paracetamol, locale analgesie gebaseerd op aspirine, antihistamine of topicale steroïden(* 1% hydrocortisone), tenzij geautoriseerd door de medische monitor van de sponsor
 15. Bloeddonatie van 50-499 ml binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of van > 499 ml binnen 8 weken voorafgaand aan de screening
 16. Een andere bestaande aandoening die, naar mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor inclusie, of die de deelname van de patiënt of de voltooiing van het onderzoek door de patiënt zou kunnen verstoren.

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:	29-01-2015
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2014-000701-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02160899
CCMO	NL49457.000.14