

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek van ISIS 304801, subcutaan toegediend aan patiënten met hypertriglyceridemie.

Gepubliceerd: 09-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire Doelstellingen: Beoordeling van de werkzaamheid van ISIS 304801 vergeleken met placebo op de percentageverandering in nuchtere triglyceriden (TG) vanaf de baseline.

Secundaire Doelstellingen: Beoordeling van de werkzaamheid van ISIS 304801...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43654

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS CS-16 / Compass

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

hypertryglyceridemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IONIS Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: ISIS Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: apoC-III, Hypertriglyceridemie, ISIS 304801

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De beoordeling van de werkzaamheid omvat percentageverandering vanaf de baseline en absolute verandering vanaf de baseline, in vergelijking met placebo, in nuchtere TG alsmede andere lipiden parameters, en metingen van de insulinegevoeligheid voor ISIS 304801 in vergelijking met placebo. Analyse van de respons zal ook worden uitgevoerd met gebruikmaking van een reeks nuchtere plasma TG-drempels voor bepaling van de responderstatus.

Het primaire eindpunt is het % verandering in nuchtere TG vanaf de baseline zoals gemeten op het tijdpunt van de primaire analyse.

Secundaire uitkomstmaten

- _Absolute verandering vanaf de baseline in nuchtere TG
- _Aandeel patiënten dat een verlaging $\geq 40\%$ vanaf de baseline bereikt in nuchtere TG
- _Percentage verandering vanaf de baseline in HDL-C
- _Aandeel patiënten dat een nuchtere TG $< 150\text{mg/dL}$ bereikt
- _Verandering vanaf de baseline in HOMA-IR
- _Verandering in HbA1c vanaf de baseline bij T2DM-patiënten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ernstige Hypertriglyceridemie is een ernstige ziekte en is het resultaat van zowel primaire (genetisch) als secundaire factoren zoals obesitas, inadequaat behandelde diabetes, insuline resistentie, alcohol *en druggebruik. Een van de belangrijkste klinische risico's van de aanmerkelijk verhoogde triglyceride (TG) niveaus, is acute pancreatitis. Volgens de NCEP ATPIII richtlijnen (2002) wordt ernstige Hypertriglyceridemie (nuchtere TG levels ≥ 500 mg/dL) vergezeld door een verhoogd risico op acute pancreatitis, een risico dat stijgt met verhoogde TG Levels. Terwijl de ontwikkeling van pancreatitis reeds kan optreden bij TG levels > 500 mg/dL, wordt het risico op pancreatitis klinisch significant genoemd naarmate the TG levels 880mg/dL (10mmol/L) overschrijden, levels waarbij chylomicrons overheersen.

Prospectieve case studies hebben bewijs geleverd dat interventies die nuchtere TG verlagen (medicatie behandeling of plasmaferese), het risico op herval in pancreatitis en de significante geschiedenis van weerkerende pancreatitis bij patiënten met ernstige Hypertriglyceridemie kan verminderen of elimineren. Hoewel dit niet het primaire doel van de behandeling van patiënten met ernstige Hypertriglyceridemia is, kan het verlagen van de TG levels bij deze patiënten een bijkomend voordeel opleveren door verlaging van het risico op de ontwikkeling van cardiovasculaire ziekten.

Andere studies rapporteerden dat de verlaging van TG in de patiëntenpopulatie met een initiële TG > 500 mg/dL geassocieerd werd met dosis-afhankelijke reductie in nieuwe cardiovasculaire events. Bovendien wordt algemeen aangenomen dat Hypertriglyceridemie de insuline-gevoeligheid aantast en het verlagen van de verhoogde TG levels is een essentieel component in de behandeling van diabetespatiënten. Resultaten van een Fase 2 studie met ISIS 304801 bij T2DM patiënten (Studie ISIS 304801-CS4) hebben aangetoond dat, naast de aanzienlijke TG verlagende effecten, ISIS 304801 een positieve invloed kan hebben op meerdere metingen van glycemische controle(fructosamine, geglyceerde albumine en HbA1c) en perifere insulinegevoeligheid (meerdere metingen geëvalueerd gedurende een hyperinsulinemische-euglycemische-klem studie).

Doel van het onderzoek

Primaire Doelstellingen:

Beoordeling van de werkzaamheid van ISIS 304801 vergeleken met placebo op de percentageverandering in nuchtere triglyceriden (TG) vanaf de baseline.

Secundaire Doelstellingen:

Beoordeling van de werkzaamheid van ISIS 304801 vergeleken met placebo op het volgende:

- _ Absolute verandering vanaf de baseline in nuchtere TG
- _ Aandeel patiënten dat een verlaging * 40% vanaf de baseline bereikt in nuchtere TG
- _ Percentage verandering vanaf de baseline in HDL-C
- _ Aandeel patiënten dat een nuchtere TG < 150mg/dL bereikt
- _ Verandering vanaf de baseline in HOMA-IR
- _ Verandering in HbA1c vanaf de baseline bij T2DM-patiënten

Tertiaire/Verkennde Doelstellingen:

Beoordeling van het effect van ISIS 304801 vergeleken met placebo op:

- _ Percentage verandering vanaf de baseline in nuchter apolipoproteïne C-III (totaal apoC-III, HDL-apoC-III, LDL-apoC-III en lipoproteïne-apoC-III met zeer lage dichtheid [VLDL-apoC-III])
- _ Andere metingen van nuchtere lipiden, waaronder: non-HDL-C, apoB, apoA-1, VLDL-C en LDL-C
- _ Grootte/aantal lipoproteïnedeeftjes
- _ Verandering vanaf de baseline in nuchtere plasmaglucose, fructosamine en geglyceerd albumine bij T2DM-patiënten
- _ Percentage verandering vanaf de baseline in nuchtere apoB-48 en chylomicron-TG

Veiligheidsdoelstellingen:

- _ Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van ISIS 304801
- _ Beoordeling van de effecten van ISIS 304801 vergeleken met placebo op prospectief beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis (Atlantaclassificatie) en Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek.

Na een screeningsperiode van maximaal 8 weken, inclusief een dieetstabilisatieperiode van minimaal 6 weken, worden daarvoor in aanmerking komende patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar toediening van respectievelijk 300mg ISIS 304801 of placebo.

Alle patiënten krijgen 26 doses onderzoeksgeneesmiddel via subcutane injectie eenmaal per week gedurende 26 weken. Na het bezoek in week 26 komen de patiënten in de 13-weeken durende evaluatieperiode na behandeling.

Het primaire eindpunt voor het onderzoek wordt geëvalueerd nadat de laatste patiënt het week 26/ET-bezoek heeft voltooid en wordt beoordeeld op basis van het percentage verandering vanaf de baseline in nuchtere TG bij het tijdstip van de primaire analyse (maand 3).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort A (n=70) ISIS 304801 Cohort B (n=35) Placebo Patiënten worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar toediening van respectievelijk 300mg ISIS 304801 of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie

Belasting:

- *14 bezoeken bij de onderzoeksarts in nuchtere toestand (niets meer eten of drinken, behalve water, ten minste 10u voor het bezoek)
- *Bij ieder bezoek worden er bloedmonsters afgenomen
- *Bij 6 bezoeken wordt er een urinemonster verzameld
- *Bij 9 bezoeken wordt er naar de vitale functies gekeken
- *Tijdens de gehele duur van het onderzoek moet de deelnemer een streng dieet volgen en geen alcohol of drugs innemen.

Contactpersonen

Publiek

IONIS Pharmaceuticals, Inc

Gazelle Ct. 2855
Carlsbad 92010
US

Wetenschappelijk

IONIS Pharmaceuticals, Inc

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. Moet schriftelijk toestemming geven om deel te nemen aan het onderzoek (ondertekend en gedateerd) en eventuele wettelijk vereiste autorisaties
 2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar ten tijde van het tekenen van het toestemmingsformulier
 3. BMI $\geq$ 45 kg/m²
 4. Stabiel gewicht ($\pm$ 4kg) gedurende > 6 weken voorafgaand aan de screening
 5. Nuchtere TG $\leq$ 500mg/dL ($\leq$ 5.7mmol/L) bij screening. Als de nuchtere TG-waarde bij screening < 500 mg/dL (< 5.7 mmol/L) is, maar $\leq$ 350mg/dL ($\leq$ 4.0mmol/L) kunnen tot twee aanvullende tests worden uitgevoerd om in aanmerking te komen
 6. Als patiënten statinen of fibraten gebruiken, moet er sprake zijn van een stabiele, gelabelde dosis gedurende minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening die naar verwachting tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode niet zal worden veranderd. Patiënten die deze geneesmiddelen niet krijgen binnen 4 weken voorafgaand aan de screening komen ook in aanmerking
 7. Nuchtere TG $\leq$ 500mg/dL bij het kwalificatiebezoek. Als de nuchtere TG < 500 mg/dL is, maar $\leq$ 350 mg/dL ($\leq$ 4.0mmol/L) kunnen tot twee aanvullende tests worden uitgevoerd om in aanmerking te komen
 8. Bereid zijn om hun gebruikelijke activiteitsniveau te handhaven en om het NCEP ATP III TLC of een soortgelijk dieet te volgen en tijdens het onderzoek hun gewicht te handhaven
 9. Voldoen aan een van de volgende eisen:
 - a. Vrouwen: Vrouwen mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven; moeten chirurgisch steriel zijn (bijv. tuba-occlusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie), postmenopauzaal zijn (definieerd als 12 maanden spontane amenorroe bij vrouwen > 55 jaar oud of, bij vrouwen ≤ 55 jaar oud, 12 maanden van spontane amenorroe zonder andere medische oorzaak en FSH-spiegels in het postmenopauzale bereik voor het betrokken laboratorium), zich onthouden van geslachtsgemeenschap of, indien seksueel actief en in de vruchtbare leeftijd een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken vanaf het moment van ondertekening van het informatie -en toestemmingsformulier tot 13 weken na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel
 - b. Mannen: Mannen moeten chirurgisch steriel zijn, zich onthouden van geslachtsgemeenschap of, indien seksueel actief met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, een aanvaardbare vorm van anticonceptie gebruiken vanaf het moment van ondertekening van het informatie -en toestemmingsformulier tot 13 weken na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- Onthouding is enkel geaccepteerd als echte onthouding als dit de voorkeur heeft en de gebruikelijke levensstijl van de patient betreft. Tijdelijke ontzegging (bijv. kalender, ovulatie,

symptothermaal, post-ovulatieve methoden), verklaring van onthouding gedurende het onderzoek en coitus interruptus zijn geen acceptabele methoden van contraceptie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diabetes mellitus type 1
2. Diabetes mellitus type 2 met een of meer van de volgende kenmerken:
 - a. voor het eerst gediagnosticeerd binnen 12 weken voorafgaand aan de screening
 - b. HbA1c $\geq 9.0\%$ bij screening
 - c. Recente verandering in antidiabetesfarmacotherapie (verandering in dosering of toevoeging van nieuwe medicatie binnen 12 weken voorafgaand aan de screening [met uitzondering van ± 10 eenheden insuline])
 - d. Verwachte behoefte aan verandering van de dosis of het type medicatie tijdens de behandelingsperiode van het onderzoek (met uitzondering van ± 10 eenheden insuline)
 - e. Huidig gebruik van GLP-1 agonisten, als de patiënt een voorgeschiedenis heeft van pancreatitis
3. Acute pancreatitis binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening
4. Voorgeschiedenis, binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening, van acute instabiele cardiale ischemie (myocardinfarct, acuut coronair syndroom, nieuw ontstane angina), beroerte, voorbijgaande ischemische aanval of instabiel congestief hartfalen waarvoor een verandering in medicatie of ingrijpende chirurgie is vereist binnen 3 maanden na de screening
5. Een of meer van de volgende laboratoriumwaarden bij screening:
 - a. Lever: Totaal bilirubine $>$ bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN), tenzij sprake is van eerdere diagnose en documentatie van het syndroom van Gilbert, in welk geval de totale bilirubine $\leq 3\text{mg/dL}$ moet zijn; ALT $> 2.0 \times \text{ULN}$; AST $> 2.0 \times \text{ULN}$
 - b. Nieren: Aanhoudend positief (2 van de 3 tests $\geq 1+$) voor eiwit op de urine-dipstick. In het geval van een positieve test kan de geschiktheid worden bevestigd door een kwantitatieve meting van het totaal eiwit in de urine van $< 500\text{mg}/24\text{uur}$; aanhoudend positief (2 van de 3 tests $\geq \text{trace positive}$) voor bloed op de urine-dipstick. In het geval van een positieve test kan de geschiktheid worden bevestigd door microscopisch urineonderzoek waarbij ≥ 5 rode bloedcellen per high power field worden gevonden; geschatte creatinineklaring $< 50\text{ml/min}$, berekend volgens de Cockcroft-Caultformule
 - c. Cardiale troponine I $> \text{ULN}$ bij screening
 - d. LDL-C $> 130\text{mg/dL}$ ($> 3,4 \text{ mmol/L}$) bij screening voor alle patiënten en LDL-C $> 100\text{mg/dL}$ ($> 2,6 \text{ mmol/L}$) voor patiënten met T2DM of een voorgeschiedenis van MACE
 - e. Andere afwijkende laboratoriumwaarden die, naar de mening van de onderzoeker of de sponsor, de patiënt ongeschikt zouden maken voor inclusie
6. Hypothyroïdie die niet onder controle is (afwijkende waarden bij schildklierfunctietests moeten worden goedgekeurd door de medische monitor van het onderzoek)
7. Hypertensie die niet onder controle is (bloeddruk $> 160/100 \text{ mm Hg}$)
8. Voorgeschiedenis van hemorragische diathese of coagulopathie of klinisch significante afwijking in coagulatieparameters bij screening
9. Voorgeschiedenis van hartfalen met een NYHA groter dan klasse II

10. Voorgeschiedenis van gastro-intestinale malabsorptie (bijv. ziekte van Crohn die niet onder controle is, etc.) of een voorgeschiedenis van een maagbypass of andere diversionele bariatrische chirurgie
11. Maagbandprocedure binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening
12. Actieve infectie die systemische antivirale of antimicrobiële behandeling noodzakelijk maakt die nog niet is afgerond vóór onderzoeksdag 1
13. Bekende voorgeschiedenis van of positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis C of chronische hepatitis B
14. Een maligniteit in de voorgaande 5 jaar, met uitzondering van basaal -of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de cervix dat met succes is behandeld
15. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel, een andere biologische stof of een ander hulpmiddel binnen één maand voorafgaand aan de screening of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, welk van beiden het langst is
16. Voorgeschiedenis van drugs -of alcoholmisbruik binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening
17. Niet bereid zijn om zich te houden aan de leefstijl-eisen
18. Gebruik van een of meer van de volgende medicaties:
 - a. Omega-3 vetzuren (voorgeschreven of zonder recept verkrijgbaar) binnen 4 weken voorafgaand aan de screening, tenzij op een stabiele dosis gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan de screening en naar verwachting gelijkblijvend(e) dosis, merk en regime gedurende het gehele onderzoek
 - b. Nicotinezuur of derivaten van nicotinezuur binnen 4 weken voorafgaand aan de screening
 - c. Systemische corticosteroïden of anabole steroïden binnen 6 weken voorafgaand aan de screening, tenzij goedgekeurd door de medische monitor van de sponsor
 - d. Tamoxifen, oestrogenen of progestinen, tenzij op een stabiele dosis gedurende minimaal 4 maanden voorafgaand aan de screening en een naar verwachting gelijkblijvend(e) dosis en regime gedurende het gehele onderzoek
 - e. Antihypertensiemedicatie, tenzij op een stabiele dosis minimaal 4 weken voorafgaand aan de screening en een naar verwachting gelijkblijvend(e) dosis en regime gedurende het gehele onderzoek
 - f. Orale anticoagulantia (bijv. warfarine, dabigatran, rivaroxaban en apixaban) tenzij op een stabiele dosis gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan de screening en tenzij regelmatige klinische monitoring wordt uitgevoerd
 - g. Anti-obesitasgeneesmiddelen (bijv. orlistat, lorcaserin, fentermine/topiramataat - combinatie, kruidenpreparaten, fentermine, amfetaminen) binnen 12 weken voorafgaand aan de screening
 - h. Atypische antipsychotica (bijv. olanzapine en clozapine), tenzij op een stabiele dosis gedurende minimaal 3 maanden voorafgaand aan de screening en de verwachting is dat het regime en dosis stabiel blijven gedurende het gehele onderzoek
 - i. Eerdere blootstelling aan ISIS 304801
 - j. andere medicatie, tenzij stabiel minimaal 4 weken voorafgaand aan de screening (incidenteel of intermitterend gebruik van zonder recept verkrijgbare medicaties zal worden toegestaan als de onderzoeker dat goedvindt)
19. Bloeddonatie van 50 tot 499 ml binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of van > 499ml binnen 60 dagen voorafgaand aan de screening
20. Bekende overgevoeligheid voor een of meer van de hulpstoffen van het

onderzoeksgeneesmiddel (ISIS 304801 of placebo)

21. Het hebben van andere aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker of de sponsor de patiënt ongeschikt zouden maken voor inclusie of een belemmering zouden kunnen vormen voor de deelname aan of voltooiing van het onderzoek door de patiënt

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-06-2015
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-10-2016
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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2014-003434-93-NL
NCT02300233
NL51524.000.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 29-12-2016

Totaal aantal deelnemers: 6

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries