

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 2-onderzoek naar de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van meerdere doses ISIS 416858 (IONIS-FXIRX een antisense-remmer van factor XI), subcutaan toegediend bij patiënten met nierziekte in het eindstadium die hemodialyse krijgen.

Gepubliceerd: 12-09-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelen: Het beoordelen van de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van ISIS 416858 (200, 250 en 300 mg eenmaal per week) in vergelijking met een placebo. Verkennende doelen: Optreden van myocardinfarct (MI), beroerte,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46462

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 416858-CS5

Aandoening

- Overige aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloedstolling tijdens bloed dialyse, Coagulopathie tijdens hemodialyse

Aandoening

End-Stage Renal Disease

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eindstadium Nierziekte, Hemodialyse, ISIS 416858, Trombose

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De veiligheid en verdraagbaarheid van ISIS 416858 wordt beoordeeld door bepaling van de incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (waaronder bloedingen) en veranderingen in laboratoriumwaarden.

De primaire veiligheidsuitkomst is de combinatie van ernstige bloeding (major bleeding, MB) en klinisch relevante niet-ernstige bloeding (CRNMB) tijdens de behandelingsperiode (of vroegtijdige beëindiging van het onderzoek).

Secundaire uitkomstmaten

Overige veiligheidsparameters waaronder (S)AE*s, overlijden, lichaamsfuncties, ECG en laboratoriumparameters zullen eveneens worden geregistreerd. Dit kan aanvullende informatie over relevante voorvallen omvatten (d.w.z.

bloedingsvoorvallen, trombotische voorvallen).

Plasma-farmacokinetiek zal indien mogelijk worden beoordeeld na de eerste en laatste dosis in de PK-subgroep. Daarnaast zullen er plasmadalwaarde- en post-behandelingsmonsters worden afgenomen tijdens respectievelijk de behandelings- en post-behandelingsevaluatieperioden, voor de meting van ISIS 416858-concentraties.

Coagulatieparameters zoals FXI-activiteit en -antigeen, aPTT, PT en INR zullen gecontroleerd worden tijdens de bezoeken in de behandelings- en post-behandelingsevaluatieperiodes.

Het percentage/de frequentie van stolselvorming op de dialysefilters en in het circuit zal worden gemeten als een verkennende analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ISIS 416858 is een 2'-methoxyethyl chimere antisense inhibitor van de moleculaire target Factor XI (FXI). FXI is een plasma glycoproteïne die voornamelijk gesynthetiseerd wordt in de lever. Preklinische studies wijzen erop dat FXI inhibitors veneuze en arteriële trombose kunnen voorkomen zonder hemostase te beïnvloeden. Daarbij hebben congenitale FXI-deficiente patienten een lage incidentie van ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA) en veneuze trombo-embolies (VTE). Daarom zou selectieve inhibitie van FXI een mogelijke nieuwe aanpak kunnen zijn van het voorkomen van ongewenste tromboses, zoals VTE's, CVA's, en ook bloedproppen van hemodialyse circuits die de effectiviteit van de hemodialyse beperken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen: Het beoordelen van de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van ISIS 416858 (200, 250 en 300 mg eenmaal per week) in vergelijking met een placebo.

Verkennde doelen: Optreden van myocardinfarct (MI), beroerte, systemische embolie en cardiovasculaire (CV) mortaliteit.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gestratificeerd, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 2-onderzoek naar behandeling met ISIS 416858 (IONIS-FXIRX een antisense-remmer van factor XI) gedurende maximaal 26 weken bij ESRD-patiënten die ten minste 3 keer per week hemodialyse krijgen.

Proefpersonen die ingeschreven zijn in dit onderzoek zullen al hun standaard dialysebehandelingen blijven krijgen (inclusief heparines) zoals bepaald door hun behandelend artsen.

Proefpersonen worden gestratificeerd op basis van de diagnose van gedocumenteerd atriumfibrilleren bij screening; vervolgens worden de proefpersonen gerandomiseerd naar 1 van de 3 dosiscohorten in een verhouding van 1:1:1 (cohort A, cohort B en cohort C). Binnen elk dosiscohort worden proefpersonen in een verhouding van 3:1 gerandomiseerd naar subcutane behandeling met ISIS 416858 of placebo.

Cohorten A, B en C

Patiënten in cohort A worden gerandomiseerd naar eenmaal per week 200 mg ISIS 416858 of placebo, proefpersonen in cohort B worden gerandomiseerd naar 250 mg ISIS 416858 of placebo en proefpersonen in cohort C worden gerandomiseerd naar 300 mg ISIS 416858 of placebo.

Het onderzoek omvat een screeningperiode van 4 weken en een behandelingsperiode van 26 weken, gevolgd door een post-behandelingsevaluatieperiode van 12 weken.

Na afronding van de screeningsevaluaties, waaronder verdraagbaarheidsbeoordelingen van subcutane toediening met injecties met 0,9% steriele zoutoplossing, zullen in aanmerking komende proefpersonen het onderzoeksgeneesmiddel (ISIS 416858 of placebo) eenmaal per week toegediend krijgen gedurende de behandelingsperiode van 26 weken. Alle doses onderzoeksgeneesmiddel worden subcutaan (SC) toegediend na afloop van de hemodialysebehandeling, binnen 2 uur (bij voorkeur binnen 15 minuten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 3 dosiscohorten zijn, die gelijktijdig worden uitgevoerd. Proefpersonen worden gestratificeerd op basis van de diagnose van gedocumenteerd atriumfibrilleren en vervolgens

gerandomiseerd naar 1 van de 3 dosiscohorten in een verhouding van 1:1:1 (cohort A, cohort B en cohort C). Binnen elk dosiscohort worden proefpersonen in een verhouding van 3:1 gerandomiseerd naar subcutane behandeling met ISIS 416858 of placebo, die extra bij de standaard hemodialysebehandeling komt zoals voorgeschreven door de zorgverleners van de patiënt, inclusief heparine. Ongeveer 68 dialysepatiënten worden in een verhouding 3:1 gerandomiseerd naar 200 mg ISIS 416858 of placebo Ongeveer 68 dialysepatiënten worden in een verhouding 3:1 gerandomiseerd naar 250 mg ISIS 416858 of placebo Ongeveer 68 dialysepatiënten worden in een verhouding 3:1 gerandomiseerd naar 300 mg ISIS 416858 of placebo De subcutane verdraagbaarheidsbeoordelingen met 0,9% steriele zoutoplossing zullen worden toegediend in de vorm van twee niet-aaneengesloten injecties van 0,75 mL op onderzoeksdagen S-14 (± 3) en S-7 (± 3). Bij cohort A, B en C levert de sponsor ISIS 416858 (200 mg/mL, 1,0 mL) en placebo (1,0 mL). Alle doses worden toegediend via een subcutane injectie. ISIS 416858 of placebo zal binnen 2 uur na de dialysesessie subcutaan worden toegediend (bij voorkeur binnen 15 minuten), eenmaal per week, gedurende in totaal 26 opeenvolgende behandelingsweken in alle cohorten. Het injectievolume is 1,0 mL bij cohort A (200 mg), 1,25 mL bij cohort B (250 mg) en 1,5 mL bij cohort C (300 mg). De cohorten B en C krijgen het onderzoeksgeneesmiddel (ISIS 416858 of placebo) toegediend als twee niet-aaneengesloten subcutane injecties.

Inschatting van belasting en risico

ISIS 416858 is bestudeerd in 4 klinische onderzoeken: (1) een onderzoek bij 66 gezonde vrijwilligers waarin behandeling gedurende maximaal 6 weken plaatsvond (onderzoek ISIS 416858-CS1); (2) een combinatie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers met een ander bloedverdunnend middel met de naam enoxaparine dat is gemaakt van heparine (een bloedverdunner die ook bekend is als Lovenox) bij 14 gezonde vrijwilligers gedurende maximaal 5 weken (onderzoek ISIS 416858-CS2); (3) een onderzoek waarin behandeling gedurende maximaal 6 weken werd toegediend bij 232 proefpersonen die totale knieervangende chirurgie ondergingen (onderzoek ISIS 416858-CS3); (4) een onderzoek waarin 36 proefpersonen met nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergingen gedurende maximaal 12 weken behandeling kregen toegediend (onderzoek ISIS 416858-CS4).

ISIS 416858 in doses van 50 mg tot 300 mg werd bij de gezonde vrijwilligers goed verdragen en veroorzaakte geen bloedingsvoorvallen. Voor proefpersonen in onderzoek ISIS 416858-CS3 verminderde behandeling met de dosis van 300 mg onderzoeksgeneesmiddel de bloedstolling significant zonder toename in bloedingsvoorvallen na de zware knieoperatie, in vergelijking met standaardbehandeling met enoxaparine. Bij proefpersonen met nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergingen was in onderzoek ISIS 416858-CS4 behandeling met doses van 200 en 300 mg onderzoeksgeneesmiddel over het algemeen veilig en werd deze goed verdragen en wezen de resultaten op een afname van ernstige stolselvorming in het dialysecircuit. Tot op heden is in verband met ISIS 416858 slechts één ernstige bijwerking (allergische reactie) gemeld, en de betreffende persoon herstelde snel en volledig binnen 2 dagen en had geen verdere behandeling nodig.

Van oligonucleotide-verbindingen (hetzelfde type verbindingen als ISIS 416858) is bekend dat ze hun hoogste concentraties in de lever en de nieren bereiken. Daarom zal uw leverfunctie gedurende het gehele onderzoek nauwlettend worden gecontroleerd. Op basis van de resultaten van de eerdere klinische onderzoeken bij meer dan 336 proefpersonen waren er geen aanwijzingen dat ISIS 416858 in het dosisbereik van 50-300 mg de lever- en nierfunctie aantastte. Daarom wordt verwacht dat ISIS 416858 in de bij dit onderzoek gebruikte dosisiniveaus uw lever- en nierfunctie niet zal aantasten.

Er bestaat een risico dat door deze bloedverdunner die de factor XI-concentratie verlaagt bloedingen optreden. Bij proefpersonen met aangeboren (bij of vóór de geboorte bestaande) factor XI-deficiëntie zijn echter geen spontane bloedingen gemeld. Bij proefpersonen met aangeboren factor XI-deficiëntie is onderzoek gedaan naar bloedingssymptomen in chirurgische settings. Lichte bloedingen kunnen typisch optreden na chirurgie of letsel in gebieden zoals mond, neus en urogenitaal systeem (urinewegen en geslachtsorganen). Daarnaast bestaat het risico dat behandeling met ISIS 416858 de vorming van bloedstolsels in het dialysecircuit tijdens hemodialyse mogelijk niet voorkomt. Bij dit onderzoek zult u echter door het onderzoekspersoneel op mogelijke stolsels worden gecontroleerd, zodat u indien nodig onmiddellijk kunt worden behandeld. U zult ook doorgaan met uw reguliere medicatie die wordt voorgeschreven door uw dialyseverstrekkers, zoals heparine tijdens hemodialyse om bloedstolsels te voorkomen.

Afnemende factor XI-concentraties bij gebruik van ISIS 416858 zijn in geen van de tot op heden afgeronde onderzoeken in verband gebracht met een verhoogd bloedingsrisico. Zo is er bijvoorbeeld geen bloeding zonder bekende oorzaak (spontane bloeding) waargenomen in de vorige klinische onderzoeken, ook niet bij proefpersonen van wie de factor XI-concentratie gedurende verschillende weken met meer dan 80% tot bijna niet detecteerbare concentraties was afgenomen. Proefpersonen die hemodialyse krijgen kunnen een hoog risico hebben op bloedstolling en bloedingsvoorvallen. U zult nauwlettend worden gecontroleerd op alle mogelijke bijwerkingen.

In eerder uitgevoerde dierstudies werd ISIS 416858 toegediend in doses die vergelijkbaar waren met of hoger waren dan wat u zult krijgen. De enige ernstige bijwerking die in deze dierstudies werd waargenomen was een lage incidentie van ernstige bloedplaatjesafname (verminderde hoeveelheid bloedcellen die bloed helpen stollen) waarvoor de behandeling met ISIS 416858 moest worden stopgezet of behandeling met corticosteroïden (behandeling die de concentratie bloedplaatjes verhoogt) moest worden gestart. Vanwege de lage bloedplaatjestellingen gingen 2 van de 16 dieren in de groep met de hoogste dosis niet door met de studie en liet men deze inslapen. Deze afnames van het aantal bloedplaatjes gingen niet gepaard met ernstige bloedingen.

Bij proefpersonen die met ISIS 416858 en proefpersonen die met placebo werden

behandeld zijn lichte bloedingsvoorvallen gemeld. De meeste lichte bloedingsvoorvallen betroffen bloedingen op de plaats van de verblijfskatheter, op de toedieningsplaats en de bloedafnameplaats en op de huid, en de meeste proefpersonen vertoonden geen symptomen en hadden geen behandeling nodig. De lichte bloedingsvoorvallen gingen niet gepaard met een afname van de FXI-concentratie.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 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. Proefpersonen moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven (ondertekend en gedateerd) en eventuele goedkeuringen die vereist zijn door de plaatselijke wetgeving, en in staat zijn om te voldoen aan alle onderzoeksvereisten.
2. Mannen of vrouwen van 18 tot 85 jaar oud op het moment van geïnformeerde toestemming.
 - a. Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven en:
 - i. moeten operatief gesteriliseerd zijn (bv. tuba-occlusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie);
 - ii. moeten post-menopauzaal zijn (gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorroe bij vrouwen > 55 jaar oud, of bij vrouwen * 55 jaar, 12 maanden spontane amenorroe zonder andere medische oorzaak en FSH-niveaus binnen de post-menopauzale waarden bij het betrokken laboratorium); of
 - iii. indien zij een seksuele relatie hebben en in de vruchtbare leeftijd zijn, instemmen met het gebruik van 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden (zie Protocol paragraaf 6.3.1) vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 84 dagen (ongeveer 5 halfwaardetijden van ISIS 416858) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (ISIS 416858 of placebo).
 - b. Mannen: Proefpersonen moeten operatief gesteriliseerd zijn, of indien zij een seksuele relatie hebben met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, een acceptabele anticonceptiemethode gebruiken vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 84 dagen (ongeveer 5 halfwaardetijden van ISIS 416858) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (ISIS 416858 of placebo).
3. De nierziekte in het laatste stadium wordt behandeld met poliklinische hemodialyse in een zorgcentrum gedurende > 3 maanden vanaf screening, waarbij hemodialyse ten minste 3 keer per week plaatsvindt gedurende minimaal 9 uur per week van de voorgeschreven behandelingstijd, en het plan is om dit voort te zetten gedurende het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen met een geschiedenis van een ernstig medisch voorval (bv. eerder acuut coronair syndroom, beroerte of transient ischemic attack (TIA) of systemisch trombo-embolisch voorval) binnen 3 maanden na screening, een grote operatie binnen 3 maanden na screening, een nieuwe ernstige bevinding tijdens een lichamelijk onderzoek (niet verklaard door de medische voorgeschiedenis), behalve gedocumenteerd atriumfibrilleren.
2. Actieve bloeding (als klinisch significant beoordeeld door de onderzoeker) in de afgelopen 3 maanden vanaf screening of gedocumenteerde bloedingsdiathese (behalve uremie), coagulopathie of recente geschiedenis van verlengde compressietijd bij arterioveneuze fistel.
3. Laboratoriumuitslagen bij screening die als volgt zijn:
 - * Trombocytenaantal < 150.000 cellen/mm³
 - * < 180.000 cellen/mm³ bij subgroep trombocytenfunctie/-activatie
 - * INR > 1,4

* aPTT > bovengrens van normaalwaarde (ULN)

* FXI activiteit < 0,3 U/ml

* ALT of AST > 2 x ULN

* Totaal bilirubine > ULN

4. Proefpersoon is niet bereid om wekelijks subcutane injecties te krijgen gedurende de onderzoeksperiode, zoals beoordeeld tijdens screening.

5. Actieve infectie waarbij systemische antivirale of antibacteriële behandeling noodzakelijk is, die nog niet afgerond is vóór onderzoeksdag 1 (eerste dosis) of intraveneuze toediening van antibiotica op het moment van screening

6. Niet bereid zijn om de onderzoeksprocedures na te leven, inclusief follow-up, zoals gespecificeerd door dit protocol, of niet bereid zijn om volledig mee te werken met de onderzoeker.

7. Bekende geschiedenis van of positief getest op humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B of hepatitis C bij screening.

8. Maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de baarmoederhals dat succesvol is behandeld. Proefpersonen met een geschiedenis van andere maligniteiten die behandeld zijn met curatieve bedoeling en die geen recidief hebben gehad in de afgelopen 5 jaar kunnen ook in aanmerking komen, indien goedgekeurd door de Medical Monitor van de sponsor (of zijn vertegenwoordiger).

9. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel, biologisch middel of hulpmiddel binnen 1 maand na screening, of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, welke periode het langst is.

10. Geschiedenis van eerdere behandeling met een oligonucleotide (inclusief siRNA).

Proefpersonen die eerder slechts een enkele dosis van een ISIS-oligonucleotide hebben gekregen als onderdeel van een klinisch onderzoek kunnen worden ingeschreven, zolang er een duur van * 4 maanden verstreken is sinds dosering.

11. Behandelend nefroloog die "nee" antwoordt op de vraag "Zou u verrast zijn als deze patiënt zou overlijden in het komende jaar?"

12. Proefpersonen die binnen 6 maanden voor de screening één van de volgende verschijnselen hebben gehad:

* Meer dan 3 episodes van ernstige hypoglykemie waarbij de hulp van een andere persoon nodig is om actief koolhydraten, glucagon of andere resuscitatieve acties toe te dienen

* Eén (1) voorval van hypoglykemie waarbij de patiënt in het ziekenhuis moest worden opgenomen

* Terugkerende syncope en terugkerende hypotensie in de periode tussen hemodialyses waarbij ingrijpen noodzakelijk is

13. Geplande grote operatie in de komende 6 maanden, inclusief proefpersonen die een niertransplantaat krijgen of proefpersonen die verwachten om van dialyse te wisselen (d.w.z. van hemodialyse naar peritoneale dialyse).

14. Recente geschiedenis van, of actueel drugs- of alcoholmisbruik, zoals vastgesteld door de onderzoeker.

15. Gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen of trombocytenaggregatieremmers (bv. warfarine, dabigatran, rivaroxaban, clopidogrel) die de bloedstolling kunnen beïnvloeden (behalve lage doses aspirine (* 100 mg/dag)) tijdens de behandelings- en post-behandelingsevaluatieperioden is niet toegestaan. Stabiele dosis heparines tijdens dialyse zijn toegestaan.

16. Ongecontroleerde hypertensie naar het oordeel van de onderzoeker. Bijvoorbeeld proefpersonen met een bloeddruk (BP) voor of na dialyse van > 180 mmHg bij ten minste 3 van de laatste 5 dialysebehandelingen.

17. Proefpersonen die andere aandoeningen hebben, die naar het oordeel van de onderzoeker of sponsor de proefpersoon ongeschikt maken voor inschrijving, of die de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek of diens voltooiing van het onderzoek in de weg zouden kunnen staan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	27-07-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-03-2019
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	EUCTR2017-002165-21-NL
CCMO	NL62709.000.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 12-06-2019

Datum resultaten gemeld: 14-07-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

10-07-2020