

Een fase 1b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek met een enkelvoudige, oplopende dosis om de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek te beoordelen van DS-1040b, indien toegevoegd aan de standaard antistollingsbehandeling bij patiënten met acute submassale pulmonale embolie

Gepubliceerd: 04-10-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid waarbij bloeding als primaire uitkomstmaat wordt gebruikt. Secundair zal deze studie dienen als 'proof of concept' door het evalueren van het effect...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47535

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DS1040-B-U107

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

Longembolie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Sankyo, Inc

Overige ondersteuning: Daiichi Sankyo Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antistolling, DS-1040b, longembolie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling:

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende doses DS-1040b toegediend als een enkelvoudig intraveneus (IV) infuus gedurende respectievelijk 12, 24, 48 en 72 uur (u), wanneer toegevoegd aan antistollingsbehandeling volgens de standaardzorg (standard of care, SOC) in vergelijking met placebo door het evalueren van de frequentie van beoordeelde klinisch relevante bloedingen (ernstige of klinisch relevante niet-ernstige (CRNM) bloedingen volgens International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

Beoordelen van de volgende werkzaamheidseindpunten als evaluatie van

proof-of-concept:

1. Relatieve afname (% afname) in het totale trombusvolume vanaf baseline tot $\leq$ 12 u na het einde van de DS-1040b-infusie, beoordeeld via computertomografische angiografie (CTA) in segmentale of grotere longslagaders.
2. Aantal patiënten die een $\geq$ 20% grotere relatieve afname in het totale via CTA beoordeelde trombusvolume in segmentale of grotere longslagaders bereiken, vanaf baseline tot $\leq$ 12 u na het einde van DS-1040b-infusie en in vergelijking met placebo.
3. Aantal patiënten die een $\geq$ 50% grotere relatieve afname in het totale via CTA beoordeelde trombusvolume in segmentale of grotere longslagaders bereiken, vanaf baseline tot $\leq$ 12 u na het einde van DS-1040b-infusie en in vergelijking met placebo.
4. Recidief van beoordeelde veneuze trombo-embolie [VTE] (samenstelling van recidiverende LE, nieuwe of recidiverende diep-veneuze trombose (DVT), VTE-gerelateerd overlijden; evenals de afzonderlijke componenten) tot aan ontslag uit het ziekenhuis en tot aan dag 30 na dosistoediening.
5. Beoordeeld(e) overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE: gedefinieerd als een samenstelling van cardiovasculair overlijden of niet-fataal myocardinfarct, beroerte of systemische embolische voorvallen [SEE]), hemodynamische decompensatie, behandelingsescalatie (gedefinieerd als catecholamine-infusie, secundaire trombolyse, endotracheale intubatie, cardiopulmonale reanimatie, of spoedeisende chirurgische embolectomie of trombusfragmentatie via katheter) tot aan ontslag uit het ziekenhuis en tot aan dag 30 na dosistoediening.

6. Algehele veiligheidsevaluatie (ernstige ongewenste voorvallen, [serious adverse events, SAE*s], tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen [treatment-emergent adverse events, TEAE*s], klinische laboratoriumparameters).
7. Farmacokinetiek (PK) van DS-1040b bij patiënten met LE.
8. Beoordelen van het farmacodynamische (PD) effect van DS-1040b op activiteit van via trombine activeerbare fibrinolysere Remmer (TAFIa), TAFI-antigeen en D-dimeer fibrinolysediagnostische markers, bij patiënten met LE.

Verkennde doelstellingen:

1. Beoordelen van het effect van DS-1040b op stolselolyse als biomarker voor TAFIa-activiteit bij patiënten met LE.
2. Beoordelen van het effect van DS-1040b op troponine en N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NTproBNP) als biomarkers van hartfunctie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trombine-activeerbare fibrinolysere Remmer (TAFI) is een plasma procarboxypeptidase die, bij activering door trombine, trombine trombomoduline complex of plasmin, verandert in een antifibrinolytische enzym genaamd geactiveerde vorm van TAFI (TAFIa). TAFIa verwijdert lysine residuen in een trombus bij de carboxy-terminus van de fibrine afbraakproducten, die effectieve binding van plasminogeen en weefselplasminogeenactivator (t-PA) voorkomt, wat resulteert in verstoorde trombolysen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid waarbij bloeding als primaire uitkomstmaat wordt gebruikt. Secundair zal deze studie dienen als 'proof of concept' door het evalueren van het effect dat de toediening van DS-1040b heeft op het verminderen van het

totale trombus volume tot het einde van het infuus, beoordeeld door contrast versterkte computertomografie scan (CT-angiografie of CTA). Deze studie zal ook de farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) en de biomarkeractiviteit van DS-1040B in proefpersonen met acute longembolie en de correlatie met beeldvorming evalueren.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische studie met enkelvoudige oplopende doses bij patiënten met acute LE gekarakteriseerd als 'laag risico' of 'middelhoog risico' of submassale LE. De studie heeft een adaptieve opzet en omvat maximaal zes sequentiële cohorten met oplopende dosis/continue infusietijd, die zijn georganiseerd in drie paren (1-2, 3-4 en 5-6), en maximaal twee dosisoptimalisatie-evaluaties die zijn gepland tussen het eerste en tweede cohortpaar.

Alle patiënten die aan deze studie deelnemen zullen SOC antistollingsbehandeling krijgen volgens de huidige behandelingsrichtlijnen en lokale praktijk voor patiënten met acute LE om een effectieve therapeutische achtergrond te verzekeren. Vanwege het vroege ontwikkelingsstadium en om de variabiliteit tot een minimum te beperken, zal het initiele achtergrond-antistollingsregime voor deze studie voor alle patiënten worden gestandaardiseerd naar enoxaparine 1 mg/kg, subcutaan, om de 12 uur, waarin de geblindeerde onderzoeksmiddel (DS-1040b of placebo) wordt toegediend. Op het moment van randomisatie moeten geschikte patiënten beginnen met het voor de studie gespecificeerde enoxaparineregime of hiernaar worden overgezet.

Gerandomiseerde patiënten zullen een IV-infuus met studiegeneesmiddel (DS-1040b of placebo) krijgen toegediend gedurende een periode die varieert van 12 u tot 72 u, afhankelijk van het cohort. Alle patiënten binnen een cohort zullen dezelfde dosis studiegeneesmiddel krijgen toegediend via IV-infusie van dezelfde duur. De toewijzing aan werkzaam geneesmiddel of placebo zal geblindeerd zijn voor de patiënten en de medewerkers van het studiecentrum die in direct contact kunnen komen met de patiënten, evenals voor de sponsor en het Medpace-studieteam. Na het einde van de periode waarin enoxaparine/geblindeerde onderzoeksmiddel toegediend wordt, zullen de patiënten overgezet worden naar een behandeling met anticoagulant (keuze van de onderzoeksarts). De studie kan op elk moment om veiligheidsredenen worden stopgezet.

De werkzaamheid zal worden geëvalueerd door meting van het totale trombusvolume via CTA-scans bij baseline, ≤ 12 u na het einde van infusie van geblindeerd studiegeneesmiddel, en op dag 30. Alle CTA-scans zullen centraal worden uitgelezen door het Core Imaging Laboratory; bevestiging van meetbare LE-laesie(s) in een segmentale of grotere longslagader door de radioloog van het centrum is echter essentieel en verplicht voorafgaand aan randomisatie.

Een onafhankelijke, ongeblindeerde commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) zal belangrijke veiligheidsparameters voor elk cohort beoordelen en dient goedkeuring te verlenen voor de voortzetting van de

studie en de beslissingen m.b.t. dosisescalatie. Er zal een geblindeerde commissie voor klinische voorvallen (Clinical Events Committee, CEC) worden samengesteld om bloedingsincidenten, vermoede recidiverende VTE, en overlijden te beoordelen.

Inschrijving voor de studie zal plaatsvinden in cohortparen, beginnend met cohort 1 en 2, gevolgd door cohort 3 en 4, daarna 5 en 6.

Dit geeft ruimte voor evaluaties voor dosisoptimalisatie na cohortparen 1 en 2, en 3 en 4.

Randomisatie binnen een cohortspaar zal sequentieel plaatsvinden, dat betekent dat randomisatie binnen de eerste cohort geheel afgerond en gecontroleerd zal worden door de DMC, voordat de randomisatie in de volgende cohort begint.

Binnen elk cohortpaar zal inschrijving van proefpersonen voor de veiligheid gefaseerd plaatsvinden. Inschrijving voor cohort 2, 4 en 6 zal beginnen nadat de eerste 10 patiënten in respectievelijk cohort 1, 3 en 5 met succes de toediening van studiegeneesmiddel hebben voltooid en het tijdstip 72 uur na het einde van de infusie van het studiegeneesmiddel (wanneer de monsterafname voor PK/PD-metingen eindigt) hebben bereikt zonder toename in het primaire veiligheidseindpunt (klinisch relevante bloeding) of andere relevante veiligheidsproblemen, zoals beoordeeld door de onafhankelijke, ongeblindeerde DMC.

In cohort 1 en 2 zullen geschikte patiënten in een verhouding van 2:1 worden gerandomiseerd naar DS-1040b of placebo. Vanaf cohort 3 zal de randomisatieverhouding veranderen naar 3:1.

Nadat alle proefpersonen in cohort 1-2 het tijdstip 72 u na einde van infusie hebben bereikt, is een dosisoptimalisatie-evaluatie gepland, inclusief beeldvorming (totale afname in trombusvolume vanaf baseline tot ≤ 12 uur na het einde van de infusie van het studiegeneesmiddel), farmacokinetiek, en geselecteerde biomarkergegevens. De geoptimaliseerde dosis(sen) en doseringsregimes zullen daarna worden gebruikt voor de daaropvolgende cohorten. Indien nodig kan een tweede dosisoptimalisatie-evaluatie worden uitgevoerd nadat cohort 3-4 zijn voltooid, om de dosis(sen) en doseringsregimes voor cohort 5-6 verder te optimaliseren.

De dosisoptimalisatie-evaluatie(s) zal/zullen ongeblindeerd worden uitgevoerd door een apart, hiervoor aangewezen team, waarbij de gepaste firewalls worden gebruikt om accidentele deblinding van het studieteam te voorkomen. Als het/de geoptimaliseerde dosis(sen) en de geteste doseringsregimes een klinisch betekenisvolle afname in trombusgrootte/-volume opleveren en de veiligheid en verdraagbaarheid hiervan aanvaardbaar zijn, kan de studie eindigen nadat cohort 3-4 zijn voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten krijgen Enoxaparine 1mg/kg gedurende 3-6 dagen (afhankelijk van het cohort) en daarna antistollingsmiddel (gekozen door de onderzoeksarts) vanaf het einde van het infuus met studiemedicatie tot en met dag 30.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en studieprocedures

Belasting: maximaal 5 visites met de onderzoeksarts; bij 3 visites wordt een bloedmonster afgenomen. Een urinemonster wordt afgenomen op visites Baseline en na het einde van het infuus. Een CT scan wordt gedaan op visites Baseline en Dag 30 (de CT scan op Dag 30 is niet verplicht). Een ECG wordt gedaan op visites Baseline, Dubbelblinde behandelingsperiode en na het einde van het infuus.

Patienten moeten in het ziekenhuis blijven tot het einde van het infuus met studiemedicatie.

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Sankyo, Inc

Thornall Street 399
Edison NJ 08837
US

Wetenschappelijk

Daiichi Sankyo, Inc

Thornall Street 399
Edison NJ 08837
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. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 tot 75 jaar oud met een lichaamsgewicht van 50 tot 130 kg.
2. Patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met een klinische diagnose van acute LE met een aanvang van symptomen in de 5 dagen voor de diagnose gecategoriseerd als 'laag risico' of 'middelhoog risico' of submassale LE en voor wie geen katheter-gebaseerde behandeling is gepland.
 - a. Patiënten moeten voorafgaand aan randomisatie een CTA-scan hebben die de PE-diagnose bevestigt, met ten minste één meetbare indexlaesie in een segmentale of grotere longslagader.
 - b. Patiënten dienen verder in goede gezondheid verkeren naar de mening van de onderzoeker.
 - c. Patiënten mogen voorafgaand aan randomisatie recidiverende DVT hebben en een IVC-filter in de vena cava inferior hebben laten plaatsen.
 - d. Patiënten mogen al met SOC laagmoleculair-gewicht-heparine [LMW-heparine]] worden behandeld op het moment van randomisatie, maar gedurende niet langer dan 36 uur.
3. In staat om schriftelijk toestemming te verlenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met acute LE gecategoriseerd als 'hoog risico' of massief, of die hemodynamisch instabiel zijn, zoals aangetoond door een hartfrequentie van > 120 /min en een systolische bloeddruk (SBD) van < 90 mmHg gedurende meer dan 15 opeenvolgende minuten of een daling in SBD van > 40 mmHg sinds presentatie.
2. Patiënten voor wie gebruik van een tromboliticum (systemisch of via katheter) is gepland.
3. Patiënten met alleen PE-laesies in de subsegmentale of kleinere slagaders, die vanwege beperkingen van de beeldvormingsmethode niet consistent vastgesteld en gemeten kunnen worden.
4. Patiënten die niet in staat of bereid zijn om de vereiste SOC antistollingsbehandeling te ondergaan.
5. Patiënten die meer dan 36 uur SOC anticoagulantia ontvangen (bijv. ongefractioneerde heparine, LMW heparine, vitamine K antagonisten of nieuwe orale anticoagulantia) voor de behandeling van het index PE-evenement voorafgaand aan randomisatie. De infusie van het onderzoeksmiddel zal idealiter binnen 6 uur na randomisatie moeten beginnen.
6. Patiënten met voorafgaande intracraniële bloedingen, bekende arterioveneuze malformaties of aneurysma's, of aanwijzingen voor actieve bloedingen.

7. Patiënten met een bloedingsdiathese, een bloedplaatjestelling < 100.000 , international normalized ratio (INR) $> 1,7$, of een klinische significante verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd dat niet verklaard wordt door het gebruik van LMWH.
8. Patiënten met actieve endocarditis.
9. Patiënten met een voorgeschiedenis van < 6 maanden van acuut coronair syndroom (ACS), ongeacht of zij percutane coronaire interventie (PCI) hebben ondergaan.
10. Patiënten die verdere duale plaatjesremmende behandeling nodig hebben of behandeling met alleen aspirine in een dosering van meer dan 100 mg/dag.
11. Chronische behandeling met andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) dan aspirine, inclusief zowel cyclo-oxygenase-1 (COX-1) als cyclo-oxygenase-2 (COX-2) -remmers gedurende ≥ 4 dagen/week waarvan wordt verwacht dat deze tijdens de studie doorgaat.
12. Patiënten met ongecontroleerde hypertensie bij randomisatie, zoals aangetoond door SBD > 180 mmHg of diastolische bloeddruk > 120 mmHg, of die parenteraal toegediende medicatie nodig hebben om de bloeddruk onder deze grenzen te houden.
13. Patiënten die binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie intracraniële chirurgie, een klinisch significant hoofdtrauma (naar de mening van de hoofdonderzoeker), een beroerte hebben gehad, of die trombolytische behandeling hebben gekregen.
14. Patiënten met ECG-aanwijzingen voor tweedegraads of hoger atrioventriculair (AV) blok of met QTcB of QTcF > 450 ms.
15. Patiënten die binnen 21 dagen voorafgaand aan randomisatie een gastro-intestinale of urogenitale bloeding hebben gehad.
16. Patiënten die binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie een grote operatie hebben ondergaan of een lumbaalpunctie (of epidurale steroïde-injectie).
17. Patiënten met hemoglobine < 10 g/dl.
18. Patiënten met een geschatte creatinineklaring < 60 ml/min;
19. Patiënten met gediagnosticeerde actieve leverziekte of met een verhoogde concentratie leverenzymen/bilirubine:
 - a. Alanine-transaminase (ALT) of aspartaat-transaminase (AST) ≥ 2 keer de bovengrens van normaal (ULN)
 - b. Totaal bilirubine (TBL) $\geq 1,5$ keer ULN (behalve als gevolg van bevestigd syndroom van Gilbert)
20. Patiënten van wie bekend is dat ze positief zijn getest op hepatitis-B-antigeen of hepatitis-C-antistof vóór randomisatie.
21. Patiënten van wie bekend is dat ze positief zijn getest op het humane immunodeficiëntievirus (hiv).
22. Patiënten met actieve kanker, gedefinieerd als recidiverend, regionaal geavanceerd, metastatische ziekte of een hematologische maligniteit niet in volledige remissie en patiënten met maligniteit, vastgesteld binnen de 2 jaar voorafgaand aan randomisatie, met uitzondering van adequaat behandeld niet-melanome huidkanker of een ander niet-invasief of in situ neoplasma (bijv. cervixkanker in situ).
23. Patiënten die chemotherapie of radiotherapie ontvangen of enig behandeling voor kanker hebben ontvangen in de 12 maanden voorafgaand aan randomisatie of van wie wordt verwacht dat ze tijdens studiedeelname met dergelijke therapie zullen beginnen.
24. Patiënten met NYHA klasse III of IV congestief hartfalen (bijv patiënten met duidelijke beperkingen in fysieke activiteit of niet in staat zijn om normale activiteiten uit te voeren)
25. Patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (bijv patiënten die

niet in staat zijn om gewone activiteit uit te voeren zonder dyspnoe/kortademigheid of die routinematig zuurstof nodig hebben in de maand voorafgaand aan de randomisatie.

26. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen met een positieve zwangerschapstest, vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwen die niet bereid zijn om gebruik te maken effectieve anticonceptiemethodes (zie protocol voor de methodes).

27. Patiënten die op dit moment deelnemen aan een andere onderzoeksstudie of die hebben deelgenomen aan een studie met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie.

28. Patiënten die zich waarschijnlijk niet aan het protocol zullen houden (die bijvoorbeeld niet meewerken, niet kunnen terugkomen voor volgende bezoeken, en/of van wie het door de onderzoeker onwaarschijnlijk wordt geacht dat zij de studie zullen voltooien).

29. Patiënten met een aandoening (inclusief laboratoriumafwijkingen) die, naar de mening van de onderzoeker, mogelijk voor de patiënt een verhoogd risico op schade zou veroorzaken als deze aan deze studie zou deelnemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-07-2017
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DS-1040B
Generieke naam:	DS-1040B

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2019
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	EUCTR2015-005211-32-NL
CCMO	NL58056.018.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	03-08-2019
Datum resultaten gemeld:	11-09-2020
Totaal aantal deelnemers:	22

Datum eerste publicatie onderzoek
13-03-2020