

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van toenemende doses SPC5001, toegediend aan gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met familiale hypercholesterolemie (FH).

Gepubliceerd: 06-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid van SPC5001 in gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met FH.- Het vaststellen van het cholesterolverlagende effect van SPC5001 in gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met FH.- Het vaststellen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36203

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPC5001 in gezonde vrijwilligers en vrijwilligers FH

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

familiaire hypercholesterolemie, Vehoogd cholesterolgehalte in het bloed

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Santaris

Overige ondersteuning: Producent van het geneesmiddel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Familiaire hypercholesterolemie (FH), Gezonde vrijwilligers, LDL-cholesterol, PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9)

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Veiligheid zal worden vastgesteld op basis van gerapporteerde bijwerkingen,

lichamelijke onderzoeken, lever echo's,

vital signs, 12-lead ECG's en resultaten van de klinische laboratoriumtesten.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

Plasma bloed samples en urine samples zullen worden verzameld om de farmacokinetiek van SPC5001 te bepalen.

Bloed samples voor de farmacokinetiek (4mL) zullen worden verzameld op studiedag 1, 2, 8, 15, 16, 18, 22, 29, 36, 50, 64 and 78 (of bij vervroegde studiebeëindiging) op gezette tijdstippen. Urine samples zullen worden verzameld op dag 1, 2, 15 en 16 op gezette tijdstippen.

Farmacodynamiek

Farmacodynamische (PD) bloed samples (4ml) zullen worden verzameld om de

effecten, het werkingsmechanisme, de

dynamiek en/of de bijwerkingen van SPC5001 te analyseren en te relateren. Totaal

cholesterol, HDL, LDL, VLDL, apoB, apoA1, triglyceriden, lipoproteïne deeltjes

grootte*, lipoproteïne subtype* (*deze bloed samples zullen worden opgeslagen

voor toekomstige analyses) en PCSK9.

Farmacodynamische samples zullen worden verzameld op studiedag -1, 1, 2, 4, 8,

9, 11, 14, 15, 16, 18, 22, 29, 36, 50, 64 and 78 (of bij vervroegde

studiebeëindiging).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het aantal LDL receptoren (LDL-R) aanwezig op het celoppervlak van hepatocyten is de primaire bepalende factor voor plasma LDL levels.

LDL in het plasma bindt aan de LDL-R op het celoppervlak van hepatocyten. LDL wordt zo opgenomen en naar het endosomale systeem geleid waar het LDL deeltje los wordt gelaten en waarna de LDL-R terug wordt gebracht naar het celoppervlak van de hepatocyt om vervolgens weer te worden gebruikt.

Proteïne Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) proteïne bindt aan het extracellulaire EGF-A domein van de LDL-R en wordt opgenomen samen met de LDL-R. Het LDL-R/PCSK9 complex wordt naar het lysosomale compartiment gebracht voor afbraak. PCSK9 remt de recycling van LDL-R terug naar het celoppervlak en verlaagt zo de expressie van de LDL-R op de hepatocyt celmembraan.

Overexpressie van PCSK9 in muizen en "gain of function" mutaties in mensen bevorderen de afbraak van de LDL-R op het celoppervlak van hepatocyten, wat leidt tot verhoogd plasma LDL-C. Het menselijk "gain of function" fenotype is moeilijk te onderscheiden van het fenotype van familiale hypercholesterolemie (FH) door mutaties in het LDL-R gen zelf. Daarentegen, "loss of function" mutaties van PCSK9 leiden tot een toename van LDL-R expressie op de celmembraan van hepatocyten en resulteren in verlaagde LDL-C waarden. Daarnaast, "loss of function" mutaties in mensen worden geassocieerd met een meer-dan-voorspelde mate van bescherming tegen hart- en vaatziekten.

siRNAs, antisense oligonucleotides, en polyclonale antilichamen worden gebruikt om PCSK9 te bepalen. Van monoclonale antilichamen tegen PCSK9 is gebleken dat deze een verlagend effect hebben op het circulerend LDL in muizen en non-human primaten.

SPC5001 is a phosphorothioate antisense oligonucleotide complementair aan het mRNA coderend voor het PCSK9 eiwit.

Binding van de complementaire oligonucleotide sequentie van SPC5001 aan het PCSK9 mRNA zal de PCSK9 eiwit synthese verlagen en de LDL-R recycling naar het celoppervlak verhogen. SPC5001 heeft de potentie om de LDL-C te verlagen als monotherapie of in combinatie met bestaande cholesterol verlagende medicatie. Stimuli die leiden tot activatie van de LDL-R synthese, zoals statines, activeren ook de expressie en secretie van PCSK9, benadrukken de LDL verlagende activiteit van LDL-R inductie. Een behandeling met een statine en een PCSK9 remmer heeft mogelijk een synergische werking.

Doel van het onderzoek

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid van SPC5001 in gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met FH.
- Het vaststellen van het cholesterolverlagende effect van SPC5001 in gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met FH.
- Het vaststellen van het farmacokinetisch profiel van SPC5001 in gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met FH.

Onderzoeksopzet

Dit is de eerste studie waarbij de werking van SPC5001 in mensen wordt onderzocht. Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek waarbij er per cohort een toenemende dosis studiemedicatie zal worden toegediend. In deze studie zullen 4 cohorten van elk 8 gezonde vrijwilligers worden geïncludeerd, een totaal van 32 gezonde vrijwilligers. Cohort 5 en 6 zullen bestaan uit 8 vrijwilligers met familiale hypercholesterolemie (FH) zonder een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten. Deze cohorten zullen worden gestart nadat de cohorten met gezonde vrijwilligers zijn afgerond. Voordat de vrijwilligers met FH in cohort de eerste dosis studiemedicatie zullen krijgen zal er een wash-out periode van 4 weken aan vooraf gaan voor washout van statinebehandeling. Vrijwilligers met FH zullen de hoogste dosis SPC5001 (of placebo) toegediend krijgen die goed verdraagzaam is gebleken bij na onderzoek in de gezonde vrijwilligers cohorten. De studiemedicatie zal worden toegediend middels een subcutane injectie op dag 1, 8 en 15. Elk proefpersoon zal deelnemen in één cohort en zal in gerandomiseerde volgorde ofwel SPC5001 ofwel placebo toediend krijgen in een 6:2 ratio. De vrijwilligers met FH in cohort 6 zullen hun statinegebruik gewoon voortzetten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het effect van multi-pele doses SPC5001 (0.5 mg/kg, 1.5mg/kg, 5mg/kg or 10mg/kg (de dosis die vrijwilligers met FH toegediend zullen krijgen zal bepaald worden op basis van de verdraagzaamheid van SPC5001 in gezonde vrijwilligers.)) zal worden bepaald in gezonde vrijwilligers en in vrijwilligers met FH. De dosis studiemedicatie zal worden toegediend als

een subcutane injectie. Elke vrijwilliger zal deelnemen aan 1 cohort en zal of een multiële doses SPC5001 of placebo op gerandomiseerde wijze toegediend krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Onverwachte bijwerkingen / Overgevoeligheidsreacties

Klinisch significante bevindingen tijdens de keuring

Hematoom als gevolg van bloedafnames

Contactpersonen

Publiek

Santaris

Kogle Allé 6
DK-2970 Hørsholm
Denemarken

Wetenschappelijk

Santaris

Kogle Allé 6
DK-2970 Hørsholm
Denemarken

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)

Leeftijd: 18-65 jaar (gezonde vrijwilligers)

Leeftijd: 18-45 jaar (vrijwilligers met FH)

BMI: 18-33 kg/m²

LDL $\geq$ 2.59 mmol/L ($\geq$ 100 mg/dL)

Triglyceriden (gevast) $<$ 4.5 mmol/L ($<$ 398 mg/dL)

ALT binnen normale randwaarden (gezonde vrijwilligers)

ALT $\leq$ 2x ULN (vrijwilligers met FH)

Vrijwilligers met FH zonder een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, hypertensie of diabetes mellitus kunnen worden geïnccludeerd in cohort 5 en 6.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke ongecontroleerde of actieve (relevante) systemische ziekte.

Maligniteiten gedurende het afgelopen jaar of op dit moment aanwezig.

Zie protocol voor overige criteria.

Actieve acute of chronische infectie.

Klinisch significante ziekten binnen 30 dagen voor de geplande eerste toediening van studiemedicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-04-2011
Aantal proefpersonen: 48
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2011
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	EUCTR2011-000489-36-NL
CCMO	NL35674.000.11