

Een placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde trial voor het vergelijken van het effect van verschillende doses ALN-PCSSC, gegeven als een enkele of meerdere subcutane injecties aan proefpersonen met een hoog cardiovasculair risico en verhoogd lage-dichtheid-lipoproteïne cholesterol (LDL-C).

Gepubliceerd: 17-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

PRIMAIRE DOELSTELLING De primaire doelstelling van dit onderzoek is: het evalueren van het effect van een behandeling met ALN-PCSSC op de LDL-C-waarden op Dag 180. **SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN** De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43890

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

voor evalueren van het effect van een behandeling met ALN-PCSSC op de LDL-C

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Atherosclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medicines Company

Overige ondersteuning: The Medicines Company (Industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atherosclerose, Gerandomiseerd, Placebogecontroleerd

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Te bepalen parameters zijn o.a.: totaal cholesterol (TC), triglyceriden, LDL-C, hoge dichtheid lipoproteïne cholesterol (HDLc), niet-HDL-C, zeer lage dichtheid lipoproteïne (VLDL), apolipoproteïne A1 (Apo-AI), apolipoproteïne B (Apo-B), lipoproteïne(a) [Lp(a)], C-reactieve proteïne (CRP) en PCSK9.

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Het onderzoeksmiddel ALN-PCSSC is een vorm van RNA (ribonucleïnezuur) dat de productie van een eiwit, genaamd PCSK9, blokkeert. Dit eiwit is verantwoordelijk voor het reguleren van de LDL-C-waarden in het bloed. Bij zowel dieren als mensen is aangetoond dat verlaging van het PCSK9-gehalte in het bloed leidt tot lagere LDL-C-waarden in het bloed.

LDL-C staat ook bekend als "slecht cholesterol" omdat dit het type cholesterol is dat een ziekte van de bloedvaten, genaamd atherosclerose, veroorzaakt. Atherosclerose ontstaat wanneer te veel cholesterol afzetting van plaque op de

wanden van slagaders (en aders) veroorzaakt. Deze plaque kan ertoe leiden dat slagaders nauwer worden of verstopt raken. Een ziekte in de bloedvaten die het hart van bloed voorzien, kan leiden tot hartaanvallen. In de hersenen kan het beroertes veroorzaken. In de benen kan het pijn en niet-helende wonden veroorzaken. Gebleken is dat het verlagen van cholesterol door leefstijlaanpassingen (bijv. stoppen met roken en gezonder eten) of met geneesmiddelen (bijv. statines) leidt tot een daling van het aantal beroertes en hartaanvallen. Maar niet alle patiënten kunnen adequaat worden behandeld. Daarom is er - zelfs met de op dit moment beschikbare geneesmiddelen - behoefte aan nieuwe geneesmiddelen.

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik bij patiënten met atherosclerotische hartziekte, of mensen die het risico lopen om deze ziekte te krijgen omdat zij een familiegeschiedenis hebben van deze ziekte of een andere ziekte zoals diabetes.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOELSTELLING

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: het evalueren van het effect van een behandeling met ALN-PCSSC op de LDL-C-waarden op Dag 180.

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: het evalueren van het effect van ALN-PCSSC op het volgende:

- * LDL-C-niveaus op Dag 90
- * LDL-C-waarden op andere tijdstippen
- * het PCSK9-gehalte in de loop van de tijd
- * andere lipiden, lipoproteïnen, apolipoproteïnen
- * het percentage proefpersonen dat verschillende wereldwijde lipiderichtlijnen bereikt
- * individuele responsiviteit op verschillende doses
- * duur van lipide-verlagend effect van verschillende doses
- * het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van ALN-PCSSC

VERKENNENDE DOELSTELLINGEN

Het verzamelen/evalueren van het effect van ALN-PCSSC op de volgende:

- * Cardiovasculaire (CV) gebeurtenissen zoals CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), gereanimeerde hartstilstand en niet-fatale beroerte (ischemisch en hemorragisch)
- * Evaluatie van anti-drug antilichamen (ADA) voor het onderzoeksproduct

Onderzoeksopzet

Dit fase II onderzoek is placebogecontroleerd, dubbelblind en gerandomiseerd. Dat betekent dat zowel de proefpersonen als de studie arts weten niet of zij de

onderzoeksmedicatie of placebo krijgen en in welke dosering. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij proefpersonen met atherosclerose (slagaderziekte) en proefpersonen met verhoogd risico op deze aandoening of een andere ziekte als diabetes.

Alle proefpersonen die aan het onderzoek mogen meedoen en met deelname instemmen krijgen of het onderzoeksmiddel ALN-PCSSC of placebo (een injectie die geen medicatie of andere werkzame stof bevat) . Proefpersonen worden ingedeeld in een groep die een enkele dosis krijgt (een of twee injecties op Dag 1) of twee doseringen (een injectie op dag 1 en een injectie op dag 90).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen die aan het onderzoek mogen meedoen en instemmen met deelname zullen ALN-PCSSC of placebo ontvangen. Of proefpersonen een of twee injecties krijgen, hangt af van welke groep zij worden ingedeeld: - Enkele dosis (een of twee injecties op dag 1) - Twee doseringen (een injectie op dag 1 en een op dag 90)

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij elke experimentele behandeling kunnen bijwerkingen (ongewenste voorvallen) niet nauwkeurig worden voorspeld en kunnen er onverwachte bijwerkingen optreden.

ALN-PCSSC is echter al eerder getest bij mensen en bleek over het algemeen veilig en goed verdraagbaar bij de proefpersonen bij wie het tot nu toe is getest. Andere geneesmiddelen van hetzelfde type als het geneesmiddel dat in dit huidige onderzoek wordt gebruikt, bleken ook veilig en goed verdraagbaar bij menselijke proefpersonen. Bovendien is ALN-PCSSC ook eerder getest bij dieren en daarbij kwamen geen significante veiligheidsbevindingen aan het licht.

In het vorige onderzoek met gezonde vrijwilligers kregen 51 proefpersonen een eenmalige dosis of meervoudige doses ALN-PCSSC. In dit onderzoek werd het geneesmiddel goed verdragen zonder ernstige bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen bij mensen die één dosis kregen, waren hoest, nasofaryngitis (verkoudheidachtige symptomen), musculoskeletale (spier en bot) pijn en huiduitslag. Er trad één milde lokale reactie op de injectieplaats op bij een dosis ALN-PCSSC die hoger was dan de geplande doses voor dit onderzoek. De meest voorkomende bijwerkingen bij proefpersonen die meer dan één dosis ALN-PCSSC kregen, waren hoofdpijn, rugpijn, diarree en misselijkheid. Drie proefpersonen hadden milde, lokale reacties op de plaats waar ze de injectie kregen. De totale dosis die in het vorige onderzoek werd gegeven, was hoger dan de totale dosis die patiënten in dit onderzoek zullen krijgen.

Andere bijwerkingen waren indigestie, virusinfectie van de bovenste luchtwegen

(gewone verkoudheid) en duizeligheid. Vanwege de beperkte hoeveelheid gegevens die tot nu toe is verzameld, is niet met zekerheid te zeggen of deze bijwerkingen wel of niet gerelateerd zijn aan ALN-PCSSC. Er waren geen significante afwijkingen in bloeddruk, hartslag, ECG's en lever- en niertesten. Eén proefpersoon had een afwijkend levertestresultaat, maar de resultaten van andere vergelijkbare levertesten waren allemaal in orde en de testresultaten werden weer normaal nadat de proefpersoon was gestopt met het onderzoeksmiddel en andere geneesmiddelen.

Reacties op de injectie

ALN-PCSSC wordt onder de huid (subcutaan) in de buik toegediend en net zoals bij elke injectie die onder de huid wordt toegediend, kunnen patiënten een reactie krijgen op de plaats van de injectie. Ze kunnen last krijgen van pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling, jeuk, vorming van zweren, huidkleurveranderingen en andere reacties rond een injectieplaats. Tijdens het onderzoek zal het onderzoekspersoneel de injectieplaats controleren op eventuele reacties.

Allergische reacties

Er is een kleine kans dat ALN-PCSSC (net zoals elk geneesmiddel) een allergische reactie veroorzaakt, die in sommige gevallen ernstig kan zijn - ook wel bekend als een anafylactische reactie. Deze anafylactische reactie kan gepaard gaan met plotselinge kortademigheid, een verminderd bewustzijn en huiduitslag. Een spoedbehandeling kan dan nodig zijn. Anafylactische reacties zijn niet gezien bij dieren die ALN-PCSSC kregen of in klinische onderzoeken waarin mensen geneesmiddelen kregen die vergelijkbaar zijn met het onderzoeksmiddel dat in dit onderzoek wordt gebruikt.

Risico's die gepaard gaan met bloedafnames

Er is een risico op gering ongemak, een bloeditstorting, een bloeding, een zwelling of (in zeldzame gevallen) een infectie op de plaats waar de naald in de huid wordt geprikt om het bloed af te nemen.

Risico's die gepaard gaan met de placebo

De placebo wordt subcutaan geïnjecteerd in hoeveelheden die gelijk zijn aan de hoeveelheden die van het actieve onderzoeksmiddel worden geïnjecteerd (van 0,5 ml tot 2,5 ml). Er worden geen bijwerkingen verwacht, maar net zoals met elke injectie die onder de huid wordt gegeven, kunt u een reactie krijgen op de plaats van de injectie.

Risico's in verband met de ECG

Huidirritatie komt zelden voor, maar zou tijdens een ECG kunnen optreden als gevolg van de gebruikte elektroden of gel.

Risico's in verband met vasten

Vasten kan duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten of flauwvallen veroorzaken.

Risico's voor de voortplanting

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Voor mannen geldt dat hun partner tijdens het onderzoek niet zwanger mag worden. Informeer uw partner hierover.

Dit onderzoek kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeboren kind. Het is niet bekend welke gevolgen. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat met u over geschikte voorbehoedmiddelen.

Wordt u of uw partner tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. De zwangerschap wordt dan extra gecontroleerd en gemeld aan de opdrachtgever van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Medicines Company

Sylvan Way 8
Parsippany NJ 07054
US

Wetenschappelijk

Medicines Company

Sylvan Way 8
Parsippany NJ 07054
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 proefpersonen >18 jaar oud.
2. Voorgeschiedenis van ASCVD of ASCVD-risico-equivalenten (symptomatische atherosclerose, diabetes type 2, familiale hypercholesterolemie, inclusief proefpersonen bij wie het 10-jarige risico van een cardiovasculaire [CV] gebeurtenis beoordeeld door de Framingham-risicoscore* of equivalent een target LDL-C van < 100 mg/dl heeft).
3. Serum LDL-C *1,8 mmol/l (*70 mg/dl) voor ASCVD-proefpersonen of *2,6 mmol/l (*100 mg/dl) voor ASCVD-risico-equivalente proefpersonen bij screening.
4. Nuchtere triglyceride <4,52 mmol/l (<400 mg/dl) bij screening.
5. Berekende glomerulaire filtratiesnelheid van >30 ml/min door geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) met behulp van gestandaardiseerde lokale klinische methodologie.
6. Proefpersonen op statinen dienen een maximaal getolereerde dosis te ontvangen (naar inzicht van de onderzoeker).
7. Proefpersonen op lipidenverlagende therapieën (zoals statine en/of ezetimibe) dienen gedurende *30 dagen vóór screening zonder geplande medicatie- of dosisverandering tijdens deelname aan het onderzoek op een stabiele dosis te staan.
8. Voor aanvang van ongeacht welke onderzoeksgerelateerde procedures bereid en in staat zijn toestemming na ontvangst van informatie te geven en bereid zijn zich te houden aan alle vereiste onderzoeksprocedures.

* Door de Framingham-risicoscore >20 %

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke ongecontroleerde of ernstige ziekte of elke medische of chirurgische conditie, die hetzij deelname aan het klinische onderzoek belemmert en/of de proefpersoon een aanzienlijk risico laat lopen (naar het oordeel van de onderzoeker [of afgevaardigde]) wanneer hij/zij deelneemt aan het klinische onderzoek.
2. Een onderliggende bekende ziekte, of chirurgische, lichamelijke of medische conditie die, naar de mening van de onderzoeker (of afgevaardigde) de interpretatie van de klinische onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren.
3. New York Heart Association (NYHA) klasse II, III of IV hartfalen of laatst bekende linker ventriculaire ejectiefractie <30 %.
4. Hartaritmie binnen 3 maanden vóór randomisatie die niet onder controle wordt gebracht door medicatie of via ablatie.
5. Elke voorgeschiedenis van hemorragische beroerte.
6. Major adverse cardiac event binnen 6 maanden vóór randomisatie.
7. Ongecontroleerde ernstige hypertensie: systolische bloeddruk >180 mmHg of diastolische

bloeddruk >110 mmHg vóór randomisatie ondanks behandeling met antihypertensiva.

8. Slecht onder controle gehouden diabetes type 2, d.w.z. geglyceerde hemoglobine A1c (HbA1c) >10,0 % vóór randomisatie.

9. Actieve leverziekte gedefinieerd als elke bekende huidige infectieuze, neoplastische of metabole pathologie van de lever of onverklaarde alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), verhoging >2x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) of verhoging van totaal bilirubine >1,5x ULN bij screening, bevestigd door middel van een herhaalde meting met een tussenpoos van ten minste 1 week.

10. Ernstige comorbide ziekte waarbij de levensverwachting van de proefpersoon korter is dan de duur van de trial (bijv. acute systemische infectie, kanker of andere ernstige ziekten). Dit omvat alle kankertypes met uitzondering van behandeld basaalcelcarcinoom die >5 jaar vóór screening is opgetreden.

11. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of die kinderen kunnen krijgen en niet bereid zijn ten minste twee anticonceptiemethoden te gebruiken (orale anticonceptiva, barrièremethoden, goedgekeurd anticonceptie-implantaat, langdurige injecteerbare anticonceptie, spiraaltje of tubaligatie) **. Vrouwen die >2 jaar postmenopauzaal zijn als gedefinieerd als *1 jaar sinds de laatste menstruatie EN indien <55 jaar oud met een negatieve zwangerschapstest binnen 24 uur vóór randomisatie of chirurgisch steriel zijn uitgesloten van deze exclusie.

12. Mannen die niet bereid zijn gedurende de gehele onderzoeksperiode een acceptabele anticonceptiemethode te gebruiken (d.w.z. condoom met spermicide).

13. Bekende voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik in de afgelopen 5 jaar.

14. Behandeling met andere onderzoeksgeneesmiddelen of -hulpmiddelen binnen 30 dagen of vijf halfwaardetijden, om het even welke langer is.

15. Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen of -hulpmiddelen in de loop van het onderzoek.

16. Elke conditie die volgens de onderzoeker de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren, zoals, maar niet beperkt tot:

a. Ongeschikt voor dit onderzoek, waaronder proefpersonen die niet met de onderzoeker kunnen communiceren of meewerken.

b. Niet in staat zijn de protocolvereisten, instructies en beperkingen in verband met het onderzoek, de aard, omvang en mogelijke consequenties van het onderzoek te begrijpen (inclusief proefpersonen van wie de medewerking twijfelachtig is als gevolg van drugsmisbruik of alcoholverslaving).

c. Het niet waarschijnlijk is dat zij zich houden aan de protocolvereisten, instructies en beperkingen in verband met het onderzoek (bijv. onwillige houding, niet in staat zijn terug te komen voor follow-up bezoeken en onwaarschijnlijke voltooiing van het onderzoek).

d. Het hebben van een medische of chirurgische conditie, waardoor de proefpersoon naar de mening van de onderzoeker een verhoogd risico zou lopen door deelname aan het onderzoek.

e. Betrokken bij, of een verwante van, iemand die direct betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek.

f. Elke bekende cognitieve stoornis (bijv. de ziekte van Alzheimer).

17. Eerdere of momentele behandeling (binnen 90 dagen van screening) met monoklonale antilichamen gericht op PCSK9.

** Voor de gehele duur van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2016
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ALN-PCSSC
Generieke naam:	ALN-PCSSC

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2016
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:	01-08-2016
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-003772-74-NL

Register

CCMO

ID

NL55290.000.15