

Werkzaamheid en veiligheid van NNC6019-0001 bij twee dosisniveaus bij deelnemers met transthyretine amyloïde cardiomyopathie (ATTR CM)

Gepubliceerd: 27-06-2022 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506824-96-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. • veiligheid en verdraagbaarheid vanaf baseline tot week 64 bij deelnemers met hATTR- of wtATTR-cardiomyopathie Primair • Om het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51443

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NN6019-4940

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NNC6019-0001, twee dosering niveaus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in 6 minuten wandeltest (6-MWT) vanaf baseline (week 0) tot bezoek 15 (week 52) - in meters

Verandering in NT-proBNP vanaf baseline (week 0) tot bezoek 15 (week 52) - in percentage

Secundaire uitkomstmaten

-Ondersteunende secundaire eindpunten

Verandering in myocardiaal extracellulair volume (ECV) vanaf baseline (week 0) tot bezoek 15 (week 52) - in %-punten

Verandering in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Clinical Summary Scorea (CSS)2 vanaf baseline (week 0) tot bezoek 15 (week 52) - in score

Verandering in neuropathiestoornisscore (NIS) van baseline (week 0) tot bezoek 15 (week 52) - in score

Verandering in troponine vanaf baseline (week 0) tot bezoek 15 (week 52) - in ng/ml

Verandering in global longitudinal strain (GLS) op echocardiografie vanaf baseline (week 0) tot bezoek 15 (week 52) - in %-punten

Aantal bijwerkingen die in de behandeling voorkomen vanaf baseline (week 0) tot bezoek 16 (week 64) - in aantal

Tijd tot het optreden van allcause mortaliteit van baseline (week 0) tot bezoek 16 (week 64) - in weken

Aantal cardiovasculaire (CV) voorvallen bestaande uit ziekenhuisopname als gevolg van CV-voorvallen of dringend hartfalenbezoeken van baseline (week 0) tot bezoek 16 (week 64) - Telling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transthyretine amyloïde cardiomyopathie (ATTR CM)
Transthyretine amyloïde (ATTR) amyloïdose is een zeldzame en progressieve ziekte die wordt gekenmerkt door afzetting van aggregaten van verkeerd gevouwen transthyretine-eiwit (amyloïde). Transthyretine (TTR) is een natuurlijk voorkomend eiwit, dat zich kan misvouwen om toxische oplosbare monomeren te vormen die vervolgens kunnen aggregeren en fibrillen kunnen vormen met resulterende TTR-amyloïde afzetting in weefsels (bijv. Hart, zenuwen, maagdarmkanaal) met verstoorde orgaanstructuur en -functie als gevolg. Het TTR-eiwit wordt voornamelijk in de lever geproduceerd en dient in zijn normale tetramere vorm als drager voor thyroxine en vitamine A, de laatste via de

binding van retinolbindend eiwit.

ATTR-amyloïdose kan erfelijk (hATTR) zijn als gevolg van zeldzame genetische varianten of sporadisch voorkomen als wild type (wtATTR).

Bij hATTR-amyloïdose maakt het lichaam een gemuteerde vorm van het TTR-eiwit. Er zijn meer dan 100 gerapporteerde soorten TTR-mutaties die de vorming van amyloïde fibril bevorderen. De overheersende orgaanbetrokkenheid voor hATTR-amyloïdose is ofwel het zenuwstelsel (hATTR PN-amyloïdose) of het hart (hATTR CM-amyloïdose), hoewel andere orgaansystemen ook vaak betrokken zijn. Afhankelijk van de specifieke mutatie hebben sommige patiënten voornamelijk hartsymptomen, sommige hebben voornamelijk symptomen van het zenuwstelsel en sommige hebben een combinatie van beide. In één onderzoek onder ongeveer 500 patiënten met de hATTR V30M-mutatie had een derde van de patiënten klinische nefropathie op basis van verhoogde niveaus van proteïnurie en 10% evolueerde naar nierziekte in het eindstadium. Een significant aantal TTR-mutaties geassocieerd met een klinisch fenotype veroorzaken een restrictieve cardiomyopathie.

Wild-type ATTR is vergelijkbaar met hATTR, behalve dat het eiwit dat wordt afgezet het verkeerd gevouwen, niet-gemuteerde transthyretine-eiwit is. De misplooiing wordt vermoedelijk veroorzaakt door leeftijdsgebonden verminderde proteostase. Het overheersende effect van wtATTR-amyloïdose is op het hart.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506824-96-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

- veiligheid en verdraagbaarheid vanaf baseline tot week 64 bij deelnemers met hATTR- of wtATTR-cardiomyopathie

Primair

- Om het effect van twee dosisniveaus van NNC6019-0001 (30 mg/kg en 100 mg/kg) versus placebo te vergelijken op:

- verandering in 6 minuten wandeltest
- verandering in NT-proBNP

vanaf baseline tot week 52 bij deelnemers met hATTR- of wtATTR-cardiomyopathie.

Secundair

- Om het effect van twee dosisniveaus van NNC6019-0001 (30 mg / kg en 100 mg / kg) versus placebo te vergelijken op:

- biomarkers
- farmacodynamische eindpunten

vanaf baseline tot week 52 bij deelnemers met hATTR- of wtATTR-cardiomyopathie.

Onderzoeksopzet

Dit is een interventionele, gerandomiseerde, multinationale, multicenter,

driearmige parallelle groep, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin i.v. NNC6019-0001 elke 4 weken (Q4W) wordt vergeleken bij twee dosisniveaus (30 mg/kg en 100 mg/kg) versus placebo bij deelnemers met hATTR of wtATTR CM. Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 8 weken, gevolgd door een interventieperiode van 52 weken. Wanneer deelnemers de onderzoeksinterventie volgens protocol staken, moet een einde van het behandelingsbezoek worden uitgevoerd 4 weken na toediening van de laatste dosis en een vervolgbezoek 16 weken na toediening van de laatste dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënt wordt 1:1:1 gerandomiseerd om i.v. 30 mg/kg NNC6019-0001, 100 mg/kg NNC6019-0001 of placebo Q4W te krijgen, toegevoegd aan de standaardzorg die geldt voor de volgende behandelingsarmen: 30 mg/kg NNC6019-0001 100 mg/kg NNC6019-0001 placebo

Inschatting van belasting en risico

Potentieel risico:

Overgevoeligheid: Zoals verwacht voor een op eiwitten gebaseerd geneesmiddel, kunnen deelnemers die worden behandeld met NNC6019-0001 gelokaliseerde (naar de infusieplaats) of gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties ontwikkelen.

Myocardiale ontsteking: De beoogde werking van de NNC6019-0001 bij het opruimen van amyloïde door macrofaagactivering en fagocytose kan resulteren in een theoretisch risico op myocardiale ontsteking.

Pro-aritmisch risico: Op basis van het potentiële werkingsmechanisme van NNC6019-0001 en de onderliggende pathofysiologie van ATTR-cardiomyopathie, is er een theoretisch risico op aritmogeniciteit.

Om deze potentiële risico's te beperken, zullen deelnemers nauwlettend en zorgvuldig worden gevolgd door gekwalificeerd medisch personeel. Daarnaast zullen standaard veiligheidsbewakingsactiviteiten en medische monitoring worden uitgevoerd door Novo Nordisk. Voorlopige werkzaamheidsresultaten van de FHD-studie (studie NN6019-4965) voor 7 evalueerbare deelnemers behandeld met NNC6019-0001 waren gunstig. NNC6019-0001 was geassocieerd met een gemiddelde verandering van - 1,21% in GLS van baseline tot 9 maanden, wat wijst op een mogelijk voordeel in de cardiale systolische functie. Zes (6) van de 7 deelnemers aan de werkzaamheid evalueerbaar waren er geen verandering in hun baseline New York Heart Association (NYHA) klasse in maand 9. Deelname aan deze studie draagt bij aan het proces van het ontwikkelen van een nieuwe therapieoptie voor patiënten met ATTR CM met een voorgesteld amyloïde-uitputtend werkingsmechanisme. Verwachte voordelen geassocieerd met behandeling met NNC6019-0001 omvatten die geassocieerd met verwijdering van amyloïde in weefsels, met name in het myocardium.

Verwacht wordt dat alle deelnemers zullen profiteren van deelname door frequent en nauw contact met onderzoekers en ander personeel van de site die ervoor zullen zorgen dat de deelnemers worden behandeld met aanbevolen standaardzorg

voor hun aandoeningen, waaronder ATTR CM, en ziekteontwikkeling en -progressie zullen nauwlettend worden gevolgd en behandeld.

Rekening houdend met de maatregelen die zijn genomen om de risico's en lasten voor deelnemers die aan deze studie deelnemen tot een minimum te beperken, worden de potentiële risico's die in verband met NNC6019-0001 zijn geïdentificeerd, gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan deelnemers met ATTR CM.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

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)

- Man of vrouw
 - Leeftijd ≥ 18 tot < 85 jaar op het moment van tekenen van de toestemmingsverklaring
- Een vastgestelde diagnose van ATTR CM hebben met ofwel wild-type TTR of erfelijk TTR-genotype volgens lokale normen.
- stabiele doses cardiovasculaire medische therapie met er zijn 6 weken voorafgaand aan het randomisatiebezoek
 - Bekende eind diastolische interventriculaire septum wanddikte ≥ 12 mm
 - Momenteel geclassificeerd als New York Heart Association (NYHA) Klasse II-III
 - NT-proBNP-concentratie ≥ 650 pg / ml in sinushartritme en >1000 pg/ml bij atriumfibrilleren bij screening
 - Voltooid ≥ 150 meter tot ≤ 450 meter op de 6-MWT bij screening
 - Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 25 ml / min / $1,73$ m² bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Cardiomyopathie wordt niet voornamelijk veroorzaakt door ATTR CM, bijvoorbeeld cardiomyopathie als gevolg van hypertensie, hartklepaandoeningen of ischemische hartziekten
- Een eerdere solide orgaantransplantatie
- Geplande solide orgaantransplantatie tijdens het onderzoek
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van maligne neoplasma (anders dan basale of plaveiselcel huidkanker, in-situ carcinomen van de baarmoederhals, of in-situ/hoggradige prostaat intra-epitheliale neoplasie (PIN) of laaggradige prostaatkanker) binnen 5 jaar vóór screening
- Huidige behandeling met calciumantagonisten met geleidingssysteemeffecten (bijv. verapamil, diltiazem). Het gebruik van dihydropyridine calciumantagonisten is toegestaan. Het gebruik van digoxine is alleen toegestaan als dit nodig is voor de behandeling van atriumfibrilleren met snelle ventriculaire respons
- Acuut coronair syndroom, instabiele angina, beroerte, voorbijgaande ischemische aanval (TIA), coronaire revascularisatie, hartklepreparatie of grote operatie binnen 3 maanden na screening
- Lichaamsgewicht >120 kg (264,6 lb) bij screening
- Voorgeschiedenis van contrastallergie of bijwerkingen van gadolinium

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-11-2023
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet bekend
Generieke naam:	NNC6019-0001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
CTIS	CTIS2023-506824-96-00
EudraCT	EUCTR2021-006226-49-NL
CCMO	NL80998.056.22
Ander register	UTN: U1111-1271-3861