

Dosisrespons en veiligheid van een orale PCSK9i, NNC0385-0434, bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekten (ASCVD) of ASCVD-risico die behandeld worden met maximaal getolereerde statinedosis en andere lipideverlagende therapie en bij wie verdere LDL-C-reductie vereist is

Gepubliceerd: 15-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair doel: Superioriteit aantonen van drie dosis levels van orale NNC0385-0434 versus placebo op procentuele verandering in LDL-C van baseline tot week 12 bij patiënten met een vastgesteld ASCVD- of ASCVD-risico op maximaal getolereerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52178

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Orale PCSK9i studie

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Cardiovasculaire aandoening; hartaandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisrespons, NNC0385-0434, Orale PCSK9i

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Procentuele verandering in LDL-cholesterol vanaf baseline (week 0) tot bezoek
9 (week 12)

Secundaire uitkomstmaten

Ondersteunende secundaire eindpunten:

- % Verandering in totaal cholesterol vanaf baseline (week 0) naar bezoek 9
(week 12)
- % Verandering in HDL-cholesterol vanaf baseline (week 0) tot bezoek 9 (week
12)
- % Verandering in VLDL-cholesterol vanaf baseline (week 0) naar bezoek 9 (week
12)
- % Verandering in triglyceriden vanaf baseline (week 0) tot bezoek 9 (week 12)
- % Verandering in totaal Apo B ten opzichte van baseline (week 0) naar bezoek
9 (week 12)
- % Verandering in totaal Apo CIII ten opzichte van baseline (week 0) naar
bezoek 9 (week 12)

- Verhouding van verandering in totaal Lp(a) van baseline (week 0) tot bezoek 9 (week 12)
- Aantal bijwerkingen waarvoor behandeling noodzakelijk is vanaf baseline (week 0) tot bezoek 10 (19 weken + 4 dagen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De LDL-receptor bevindt zich op levercellen en is betrokken bij het verwijderen van LDL-C uit de bloedsomloop. Wanneer LDL-C zich bindt aan de LDL-receptor, gaat dit complex de cel in. De LDL receptor geeft LDL-C af in het endosoom voor afbraak, terwijl de LDL-receptor wordt gerecycled terug naar het celoppervlak. Als PCSK9 zich bindt aan de LDL-receptor op zijn EGF-A domein, wordt de LDL-receptor niet langer gerecycled naar het celoppervlak, maar afgebroken samen met de gebonden LDL-C. Daarom zullen bij het remmen van PCSK9 meer LDL-receptoren worden gerecycled naar het celoppervlak en kan meer LDL-C worden opgenomen door de levercellen, waardoor LDL-C in de circulatie wordt verminderd.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Superioriteit aantonen van drie dosis levels van orale NNC0385-0434 versus placebo op procentuele verandering in LDL-C van baseline tot week 12 bij patiënten met een vastgesteld ASCVD- of ASCVD-risico op maximaal getolereerde statinedosis en andere lipidenverlagende therapie die verdere LDL-C-reductie vereisen.

Secundaire doelstellingen

Vergelijken van het effect op lipide/lipoproteïneparameters exclusief LDL-C van drie dosisniveaus van orale NNC0385-0434 versus placebo bij patiënten met een vastgesteld ASCVD- of ASCVD-risico op maximaal getolereerde statinedosis en andere lipidenverlagende therapie die verdere LDL-C-reductie vereist.

Om het effect op lipide/lipoproteïne parameters van drie dosisniveaus van orale NNC0385-0434 te vergelijken met s.c. evolocumab bij patiënten met een vastgesteld ASCVD- of ASCVD-risico op maximaal getolereerde statinedosis en andere lipidenverlagende therapie die verdere LDL-C-reductie vereist.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van drie dosisniveaus van orale

NNC0385-0434 te vergelijken met placebo bij patiënten met een vastgesteld ASCVD- of ASCVD-risico op maximaal getolereerde statinedosis en andere lipidenverlagende therapie die verdere LDL-C-reductie vereist.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, multicenter, multinational, zevenarmig, parallel groep, dose finding onderzoek. De studie zal dubbelblind zijn binnen het dosisniveau van orale NNC0385-0434 en gematchte placebo-arm. De s.c. evolocumab arm zal open label zijn. De onderzoekspopulatie omvat patiënten met een vastgestelde ASCVD of ASCVD-risico op maximaal getolereerde statinedosis en andere lipidenverlagende therapie die verdere LDL-C-reductie vereisen. Na de 12 weken behandeling zal een PK-substudie bij Japanse en niet-Japanse patiënten worden uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd 3:1:3:1:3:1:3 naar de volgende behandelarmen: > Oraal NNC0385-0434 15 mg > Orale placebo (grootte-afgestemd op orale NNC0385-0434 15 mg) > Oraal NNC0385-0434 40 mg > Orale placebo (grootte-afgestemd op orale NNC0385-0434 40 mg) > Oraal NNC0385-0434 100 mg > Orale placebo (grootte-afgestemd op orale NNC0385-0434 100 mg) > S.c. evolocumab

Inschatting van belasting en risico

Momenteel zijn er geen geïdentificeerde risico's met bewijs van een oorzakelijk verband met NNC0385-0434.

Potentieel risico:

Overgevoeligheid/allergische reactie

Zoals bij alle geneesmiddelen op basis van eiwitten lopen patiënten die worden behandeld met NNC0385-0434 het risico immunogene en allergische reacties te ontwikkelen.

Uit voorzorg zijn patiënten met bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of gerelateerde producten uitgesloten. Bovendien zullen patiënten worden geïnstrueerd om zo snel mogelijk contact op te nemen met het personeel van het onderzoekscentrum voor verdere begeleiding als er een vermoeden van een overgevoeligheidsreactie op het onderzoeksmiddel optreedt.

Gezien de maatregelen die zijn genomen om het risico voor patiënten die aan deze studie deelnemen tot een minimum te beperken, worden de potentiële risico's die zijn geïdentificeerd voor NNC0385-0434, gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan patiënten met een vastgesteld ASCVD- of ASCVD-risico.

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)

- Mannelijke patiënt of vrouwelijke patiënt die niet zwanger kan worden.
- Vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekten (ASCVD) (criterium a) of ASCVD-risico (criterium b):
 - a) Minimaal 40 jaar op het moment van ondertekening van toestemmingsverklaring en geschiedenis van ASCVD
 - b) Minimaal 50 jaar op het moment van ondertekening van toestemmingsverklaring en met ASCVD-risico

- Serum LDL-C * 1,8 mmol/l (*70 mg/dl), gemeten door het centrale laboratorium bij screening
- Patiënten moeten een maximaal getolereerde dosis statines krijgen.
- Patiënten die geen statine krijgen, moeten gedocumenteerd bewijs hebben van intolerantie voor alle doses van ten minste twee verschillende statines.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandeling met PCSK9i-therapie (alirocumab of evolocumab) binnen 90 dagen voorafgaand aan screening of PCSK9 siRNA-therapie (inclisiran) binnen 12 maanden voorafgaand aan screening.
- Nuchtere triglyceride > 4,52 mmol/l (> 400 mg/dl), gemeten door het centrale laboratorium bij screening.
- Myocardinfarct, beroerte, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris of TIA binnen 180 dagen voorafgaand aan de dag van screening.
- Nierinsufficiëntie met eGFR < 30 ml/min/1,73 m², gemeten door het centraal laboratorium bij screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-10-2021
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet bekend
Generieke naam:	NNC0385-0434
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Repatha
Generieke naam:	Evolocumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2020-002630-32-NL
CCMO	NL77330.041.21
Ander register	U1111-1252-3392