

Een gerandomiseerde, parallelle, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 2b-studie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van behandeling met AZD8233 bij deelnemers met hyperlipidemie (SOLANO)

Gepubliceerd: 20-05-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8233 in vergelijking met placebo te beoordelen bij deelnemers met hyperlipidemie die maximaal verdragen statine- en / of ezetimibe therapie krijgen zoals gedefinieerd door de onderzoeker.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52196

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SOLANO

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Lipidenmetabolismestoornissen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Hoge bloed cholesterol waarden, Hyperlipidemia

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca
Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD8233, Hyperlipidemie, LDL-C, PCSK-9 gerichte antisense oligonucleotide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De primaire veiligheid en verdraagbaarheid zullen worden geëvalueerd door middel van bijwerkingen, vitale functies, ECG en klinische laboratoriumevaluaties, inclusief het aantal bloedplaatjes.
- De primaire werkzaamheid zal worden geëvalueerd door middel van de relatieve verandering in serum LDL-C vanaf de uitgangswaarde tot het einde van week 28.

Secundaire uitkomstmaten

- De secundaire werkzaamheid zal worden geëvalueerd door middel van de relatieve verandering in PCSK9 vanaf de uitgangswaarde tot het einde van week 28.
- Secundaire PK: PK-parameters van de modelpopulatie die in een afzonderlijk rapport moeten worden gerapporteerd
- Secundaire immunogeniciteit: ontwikkeling van ADA (anti-drug antilichamen) en titer (als deelnemers ADA-positief zijn) tijdens behandeling en follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verhoogd plasma-LDL-C is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten en wordt meestal veroorzaakt door een combinatie van omgevings- en genetische factoren. Statinetherapie is de standaard lipiden verlagende medicatie voor zowel primaire als secundaire preventie van hart- en vaatziekten. Verlaging van LDL-C door statines leidt tot een significante vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen. Statines verminderen LDL-C door HMG CoA-reductase te remmen, het snelheidsbeperkende enzym van de hepatische cholesterolsynthese. Ondanks de substantiële voordelen van statinetherapie behalen veel patiënten de LDL-C-streefdoelen niet.

Genetische studies hebben PCSK9 geïdentificeerd als een belangrijke HMG-CoA-onafhankelijke circulerende regulator van LDL-C. Circulerend PCSK9 wordt voornamelijk uit de lever gehaald en verhoogt het LDL-C door de afbraak van LDL-receptoren in de lever te bevorderen. Verbeterende functiemutaties in PCSK9 veroorzaken familiale dominante hypercholesterolemie. Functieverlies wordt in verband gebracht met lage circulerende LDL-C-spiegels en een verminderd risico op ernstige vasculaire voorvallen.

Gezien het significante klinische voordeel van PCSK9-remming, werkt AstraZeneca aan de ontwikkeling van een menselijk PCSK9-gericht, GalNAc-geconjugeerd antisense-oligonucleotide dat specifiek PCSK9-expressie in de lever remt om de circulerende niveaus van LDL-C te verminderen. Ernstige, reversibele trombocytopenie is waargenomen bij sommige ASO-programma's in klinische onderzoeken, maar het is niet bekend of alle leden van de klas deze eigenschap hebben (Crooke et al 2017). Deze studie zal het aantal bloedplaatjes in de loop van de tijd evalueren bij met AZD8233 behandelde deelnemers met hyperlipidemie die maximaal verdragen statine- en / of ezetimibetherapie krijgen, vergeleken met placebo. Het doel van het onderzoek is om te zien of er een trombocytopeniesignaal wordt waargenomen en of het haalbaar is om de frequentie van bloedplaatjesbewaking te verminderen en de patiëntveiligheid te handhaven. AZD8233 biedt mogelijk nieuwe behandelingsopties voor patiënten met hyperlipidemie.

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8233 in vergelijking met placebo te beoordelen bij deelnemers met hyperlipidemie die maximaal verdragen statine- en / of ezetimibe therapie krijgen zoals gedefinieerd door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, parallelle, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2b onderzoek om de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD8233 te evalueren

in vergelijking met placebo. De studie zal naar verwachting worden uitgevoerd op ongeveer 100 klinische locaties in ongeveer 8 landen. Ongeveer 376 deelnemers met hyperlipidemie zullen willekeurig worden toegewezen aan AZD8233 60 mg of een overeenkomend placebo in een verhouding van 1: 1. Deelnemers zullen gedurende 28 weken worden behandeld met AZD8233 of placebo SC, Q4W, om gegevens te verstrekken als leidraad voor bloedplaatjesmonitoring voor toekomstige programma's. Het doel is dat van de deelnemers die zijn gerandomiseerd naar AZD8233-doses, ten minste 150 de 28 weken van geplande behandeling moeten voltooien. Het effect van AZD8233 60 mg, subcutaan toegediend, Q4W gedurende 28 weken, op concentraties LDL-C in serum zal ook worden geëvalueerd.

Er zal een eerste screeningperiode zijn die begint tot 28 dagen vóór en eindigt op de dag vóór het randomisatiebezoek (dwz dag -1). De studie is onderverdeeld in een geplande behandelperiode van 28 weken, gevolgd door een veiligheids follow-up van 12 weken. In totaal betekent dit een totale deelname aan het onderzoek van 40 weken nadat deelnemers willekeurig aan het onderzoek zijn toegewezen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventiegroep ontvangt eens per vier weken een subcutane injectie van 60 mg AZD8233 over een periode van 28 weken en de placebo groep ontvangt eens per vier weken een subcutane injectie met placebo over een periode van 28 weken.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico's van AZD8233 zijn als volgt: (raadpleeg Clinical Study Protocol Table 2 voor een volledig overzicht en beperkingsstrategie)

- Trombocytopenie
- Nierblessure
- Levertoxiciteit - Transaminaseverhogingen
- Antilichamen tegen geneesmiddelen
- Reacties op de injectieplaats
- Aanvullende activering
- Remming van intrinsieke stollingsroute
- Overgevoeligheid en anafylactische reactie
- Griepachtige reacties
- Pijn nabij de SC-injectieplaats

Verwacht wordt dat AZD8233 de circulerende PCSK9 in deze studie verlaagt bij alle met AZD8233 behandelde deelnemers (zie Protocol paragraaf 4.3). Het is bekend dat farmacologische remming van PCSK9 het katabolisme van LDL-C verhoogt en circulerend LDL-C vermindert. Lage LDL-C-waarden worden in verband gebracht met een lager risico op incidentele atherosclerotische HVZ-voorvallen, wat een belangrijk klinisch voordeel oplevert voor personen met hyperlipidemie. Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, werkzaamheid en

veiligheid van AZD8233 wordt verstrekt in de IB.

Rekening houdend met de maatregelen die zijn genomen om het risico voor deelnemers aan deze studie te minimaliseren, worden de potentiële risico's die in verband met AZD8233 zijn geïdentificeerd gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan deelnemers met hyperlipidemie. Bovendien kunnen de bevindingen van deze studie dienen om de perceptie van het risico dat mogelijk geassocieerd is met AZD8233 rond trombocytopenie te verbeteren en richtlijnen voor monitoring te geven.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
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)

- Proefpersoon moet 18 t/m 75 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming
- Proefpersonen met een nuchtere LDL-C ≥ 70 mg / dl (1,8 mmol / l) maar < 190 mg / dl (4,9 mmol / l) bij screening
- Proefpersonen met nuchtere triglyceriden < 400 mg / dl ($< 4,52$ mmol / l) bij screening
- Proefpersonen krijgen een stabiele dosis (≥ 3 maanden) maximaal verdragen statine- en / of ezetimibe-therapie op het moment van de screening
- Mannen of vrouwen die niet zwanger kunnen worden
- Ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan verplichte onderzoeksspecifieke handelingen, afnames en analyses

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eGFR < 40 ml / min / $1,73$ m² bij gebruik van de CKD-EPI
- Voorgeschiedenis van, of aanwezigheid van gastro-intestinale, lever- of nierziekte of enige andere aandoening waarvan bekend is dat ze de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van geneesmiddelen verstoren
- Elke ongecontroleerde of ernstige ziekte, of elke medische (bijv. Bekende ernstige actieve infectie of ernstige hematologische, nier-, metabole, gastro-intestinale of endocriene disfunctie) of chirurgische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de deelname aan de klinische studie en / of de deelnemer in een significant risico brengen (volgens het oordeel van de onderzoeker) als hij / zij deelneemt aan de klinische studie
- Slecht gecontroleerde Diabetes Mellitus Type 2, gedefinieerd als HbA1c $> 10\%$
- Acute ischemische cardiovasculaire voorvallen, waaronder beroerte binnen 30 dagen voorafgaand aan de studie, of hartfalen met New York Heart Association (NYHA) Klasse III tot IV
- Bloeddyscrasieën met verhoogd risico op bloeding, waaronder idiopathische trombocytopenische purpura en trombotische trombocytopenische purpura of symptomen van verhoogd risico op bloeding (frequent bloedend tandvlees of neusbloedingen)
- Hoog risico op bloedingsdiathese of gebruik van plaatjesaggregatieremmers anders dan lage doses aspirine (≤ 100 mg / dag).
- Maligniteit in de afgelopen 10 jaar
- Ontvanger van een grote orgaantransplantatie
- LDL of plasma-afereze binnen 12 maanden voorafgaand aan randomisatie
- Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als gemiddelde liggende SBD > 160

mmHg of DBP > 90 mmHg

- Hartslag na 10 minuten liggende rust <50 of > 100 hsm

- Eventuele laboratoriumwaarden met de volgende afwijkingen bij de Screenings
visite; de test kan naar oordeel van de onderzoeker worden herhaald als deze
abnormaal is:

• Elk positief resultaat bij screening op serumhepatitis B-oppervlakteantigeen,
hepatitis C-antilichaam en humaan immunodeficiëntievirus (HIV)

• ALT > 1,5 × ULN

• AST > 1,5 × ULN

• TBL > ULN

• ALP > 1,5 × ULN

• WBC • Hemoglobine <12 g / dl bij mannen of <11 g / dl bij vrouwen

• Aantal bloedplaatjes ≤ LLN

• aPTT > ULN of protrombinetijd > ULN

• UACR > 11 mg / mmol (100 mg / g)

• UPCR > 300 mg / g

- Alle klinisch belangrijke afwijkingen in ritme, geleiding of morfologie van
het ECG in rust en alle klinisch belangrijke afwijkingen in het 12-lead ECG

- QTcF > 470 ms; hoge graad atrioventriculaire (AV) -blok graad II-III en
sinusknoopdisfunctie met significante sinuspaauze onbehandeld met pacemaker; en
cardiale tachyarritmieën

- Geschiedenis van drugs- en / of alcoholmisbruik of een positieve screening op
drugsmisbruik

- Gebruik van warfarine, directe of indirecte trombineremmers of factor
Xa-remmers

- Mipomersen of lomitapide binnen 12 maanden voorafgaand aan randomisatie

- Elke andere fibraattherapie dan fenofibraat; als de deelnemer
fenofibraatbehandeling krijgt, moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste
6 weken voorafgaand aan randomisatie

- Eerdere toediening van AZD8233 / AZD6615) of inclisiran (LEQVIO® Novartis)

- Gebruik van evolocumab (REPATHA® Amgen) en alirocumab (PRALUENT® Regeneron)
binnen 3 maanden voor screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle: Placebo
Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 25-08-2021
Aantal proefpersonen: 35
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2022
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	EUCTR2020-005845-18-NL
CCMO	NL77542.000.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-07-2022

Totaal aantal deelnemers: 26

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries