

Obicetrapib bovenop maximaal verdragen lipidemodificerende therapieën (BROOKLYN): Een placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd, fase 3 onderzoek voor het beoordelen van het effect van 10 mg obicetrapib bij deelnemers met een voorgeschiedenis van HeFH en LDL C $\geq$ 70 mg/dl die niet toereikend onder controle is met de lipidemodificerende therapieën die ze gebruiken

Gepubliceerd: 20-07-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om het effect van obicetrapib op de LDL-C-spiegels op dag 84 te evalueren. De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn onder meer:- Om het effect van obicetrapib op nuchtere apolipoproteïne B (ApoB), non-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lipidenmetabolestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53451

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BROOKLYN

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Familiaire hypercholesterolemie, hoog cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NewAmsterdam Pharma B.V.

Overige ondersteuning: NewAmsterdam Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dyslipidemie, herterozygote familiale hypercholesterolemie, hoog cholesterol, LDL-cholesterol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Procentuele verandering van baseline tot dag 84 in fasting LDL-C in de obicetrapib group vergeleken met de placebo groep.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid zijn: 1. Procentuele verandering van baseline tot dag 180 en 365 in nuchtere LDL-C in de obicetrapib-groep vergeleken met de placebogroep; 2. Procentuele verandering van baseline tot dag 84, 180 en 365 in nuchtere ApoB in de obicetrapib-groep vergeleken met de placebogroep; 3. Procentuele verandering van baseline tot dag 84, 180 en 365 in nuchtere non-HDL-C in de obicetrapib-groep vergeleken met de placebogroep; 4. Procentuele verandering van baseline tot dag 84, 180 en 365 in nuchtere HDL-C in de obicetrapib-groep vergeleken met de placebogroep; 5. Procentuele verandering van baseline tot dag 84 en 365 in nuchtere Lp(a) in de obicetrapib-groep vergeleken met de placebogroep; 6. Procentuele verandering van baseline tot dag 84, 180 en 365 in nuchtere TC in de obicetrapib-groep vergeleken met de placebogroep; en 7. Procentuele verandering van baseline tot dag 84, 180 en 365 in nuchtere TG in de obicetrapib-groep vergeleken met de placebogroep. De verkennende eindpunten voor werkzaamheid zijn onder andere:

- Individuele responsiviteit gedefinieerd als het aantal deelnemers dat tijdens de behandeling nuchtere LDL-C-waarden bereikt van <40 mg/dL (<1,04 mmol/L), <55 mg/dL (<1,42 mmol/L), <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) en <100 mg/dL (<2,59 mmol/L) op dag 84 en 365;
- Individuele responsiviteit gedefinieerd als het aantal deelnemers dat tijdens de behandeling

nuchtere non-HDL-C-spiegels bereikt van <85 mg/dL (<2,20 mmol/L), <100 mg/dL (<2,59 mmol/L) en <130 mg/dL (<3,37 mmol/L) op dag 84 en 365; • Individuele responsiviteit gedefinieerd als het aantal deelnemers dat tijdens de behandeling vastende ApoB-spiegels bereikt van <65 mg/dL (<0,65 g/L), <80 mg/dL (<0,80 g/L) en <130 mg/dL (< 1,30 g/L) op dag 84 en 365; • procentuele verandering in nuchter ApoA1 van baseline tot dag 84 en 365 in de obicetrapibgroep vergeleken met de placebogroep; en • dalspiegels van obicetrapib van baseline tot dag 365 in de obicetrapibgroep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HeFH is een genetische aandoening die de hoeveelheid 'slechte cholesterol' (LDL-C) in uw bloed verhoogt.

Een hoog gehalte aan slechte cholesterol is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan **van hart- en vaatziekten. Het is aangetoond dat het verlagen van het 'slechte cholesterol' het risico op overlijden, een hartaanval en andere ernstige hart- en bloedvatproblemen vermindert

Uw bloedspiegels van het 'slechte cholesterol' blijven hoog ondanks het gebruik van de maximaal getolereerde dosis van de medicijnen die u momenteel gebruikt, of u kunt geen medicijnen gebruiken die het 'slechte cholesterol' verlagen omdat u geen statines of andere geneesmiddelen die uw 'slechte cholesterol' verlagen, verdraagt .

Mensen met een hoog 'slecht cholesterol'-gehalte hebben vaak een laag 'goed cholesterol' (HDL-C, in hun bloed. Dit kan het gevolg zijn van een specifiek eiwit dat het goede cholesterol kan verlagen en het 'slechte cholesterol' kan verhogen. Obicetrapib , het onderzoeksgeneesmiddel, is ontworpen om dit specifieke eiwit te blokkeren, wat zou moeten leiden tot lagere 'slechte cholesterol'-waarden. Dit kan het risico op cardiovasculaire problemen helpen verlagen, hoewel dit nog moet worden bewezen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om het effect van obicetrapib op de LDL-C-spiegels op dag 84 te evalueren.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn onder meer:

- Om het effect van obicetrapib op nuchtere apolipoproteïne B (ApoB), non-high-density lipoproteïne cholesterol (niet HDL-C), high-density lipoproteïne cholesterol (HDL-C), totaal cholesterol (TC) en triglyceriden (TG) te evalueren op dag 84, 180 en 365;

- Om het effect van obicetrapib op nuchtere LDL-C-spiegels op dag 180 en 365 te evalueren;
- Om het effect van obicetrapib op nuchtere lipoproteïne (a) (Lp[a]) op dag 84 en 365 te evalueren; en
- Evaluatie van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van obicetrapib in een representatieve populatie van volwassen mannen en vrouwen met HeFH, beoordeeld aan de hand van ongewenste voorvallen (AE's), voorvallen van speciaal belang (ESI's), vitale functies (inclusief bloeddruk), elektrocardiogram (ECG) metingen en klinische laboratoriumwaarden.

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn onder andere:

- Het beoordelen van het effect van obicetrapib op het volgende:
 - o het aantal deelnemers dat op dag 84 en 365 een vooraf omschreven LDL-C, non-HDL-C en ApoB level bereikt
 - o nuchtere ApoA1 op dag 84 en 365
- Het beoordelen van dalconcentraties obicetrapib vanaf baseline tot dag 365 in de obicetrapib groep

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een multisite, placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3-studie zijn met ongeveer 300 deelnemers met een voorgeschiedenis van HeFH die niet voldoende onder controle zijn door hun lipidenmodificerende therapie om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van obicetrapib te evalueren. Geï*nmformeerde toestemming zal van deelnemers worden verkregen voordat met studiespecifieke procedures wordt begonnen. Ongeveer 300 in aanmerking komende deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van respectievelijk 2:1 in de volgende behandelgroepen: • Obicetrapib-groep: eenmaal daags e*e*n 10 mg obicetrapib-tablet; of • Placebogroep: eenmaal daags 1 placebotablet. Tenminste 70% van de deelnemers in dit onderzoek moeten HIS gebruiken. HeFH-diagnose wordt bepaald door bestaande bevestiging via genetische tests, WHO-criteria/Dutch Lipid Clinical Network-criteria met een score van >8 punten, en/of Simon Broome Register Diagnostic Criteria. Vanaf dag 1 zal elke deelnemer het aan hem toegewezen onderzoeksgeneesmiddel eenmaal daags tot dag 365 zelf toedienen. Tijdens de behandelingsperiode keren de deelnemers terug naar het onderzoekscentrum voor beoordelingen van de werkzaamheid en veiligheid. Ongeveer 35 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel van de deelnemer zal een bezoek aan het einde van de studie (EOS) worden uitgevoerd, tijdens welke vitale functies; beperkte serumchemie, hematologie en stollingsparameters; farmacokinetiek; gelijktijdige medicatie; en AE's worden beoordeeld. Het onderzoek zal worden geleid door een stuurgroep en een Data and Safety Monitoring Board zal onafhankelijk toezicht houden op de veiligheid van de deelnemers. De verantwoordelijkheden, procedures en workflow voor deze commissies zullen buiten het protocol in aparte charters worden vastgelegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksgeneesmiddelen die in dit onderzoek worden gebruikt, zijn als volgt: - 10 mg

obicetrapib-tablet; of - Placebo-tablet. Alle onderzoeksgeneesmiddelen zullen door de deelnemer oraal worden toegediend, eenmaal daags op ongeveer hetzelfde tijdstip op dag 1 tot 365. Het onderzoeksgeneesmiddel moet met water worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De primaire farmacologie in in vitro, ex vivo en in vivo studies heeft aangetoond dat obicetrapib het vermogen heeft om CETP te remmen, LDL-C-spiegels te verlagen, HDL-C-spiegels te verhogen en, belangrijker nog, het aantal atherogene ApoB-bevattende deeltjes in een manier die nuttig is bij de behandeling van dyslipidemie.

In klinische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers werd obicetrapib over het algemeen goed verdragen in enkelvoudige doses tot 150 mg en meervoudige doses tot 25 mg/dag gedurende 21 dagen. In klinische onderzoeken bij patiënten werd obicetrapib ook goed verdragen na een dagelijkse dosering van 10 mg gedurende 12 weken, zowel alleen als in combinatie met 2 verschillende statines. Bijna maximale effecten werden waargenomen met de dosis obicetrapib van 10 mg. Bij dit dosisniveau was de CETP-activiteit verminderd en waren de HDL-C-niveaus verhoogd, terwijl de LDL-C-niveaus waren gedaald. Er werden geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld en er waren geen klinisch significante veranderingen in vitale functies, ECG's of hematologische of biochemische parameters in klinische onderzoeken. Een statistisch significante verlaging van de Lp(a)-spiegels ten opzichte van de uitgangswaarde werd ook waargenomen bij het dosisniveau van 10 mg obicetrapib. Daarom zal de huidige studie een dosis van 10 mg obicetrapib gebruiken bij deelnemers met een voorgeschiedenis van HeFH die niet adequaat onder controle worden gehouden door hun maximaal getolereerde lipidenmodificerende therapie.

Contactpersonen

Publiek

NewAmsterdam Pharma B.V.

Gooimeer 2-35
Naarden 1411 DC
NL

Wetenschappelijk

NewAmsterdam Pharma B.V.

Gooimeer 2-35

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. bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven vóór
aanvang van studiegerelateerde procedures en bereid zijn te voldoen aan alle vereiste
studieprocedures; 2. mannelijk of vrouwelijk zijn en ≥ 18 jaar oud zijn bij screening; o
Vrouwen kunnen worden ingeschreven als aan alle 3 van de volgende criteria is voldaan: -Ze
zijn niet zwanger; -Ze geven geen borstvoeding; en -Ze zijn niet van plan zwanger te worden
tijdens het onderzoek. o Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve
urinezwangerschapstest hebben bij Screening. 3. Een voorgeschiedenis hebben van HeFH
zoals gedefinieerd door tenminste 1 van de volgende: o Genotypering door een centraal
laboratorium; o Klinische beoordeling met behulp van de WHO Criteria/Dutch Lipid Clinical
Network Criteria met een score van >8 punten; en/of o Voldoen aan de Simon Broome
Register Diagnostische Criteria voor duidelijke of mogelijke Familiaire Hypercholesterolemie
(FH). 4. Gebruiken maximaal getolereerde lipidenmodificerende therapie, als aanvulling op
een dieet, als volgt gedefinieerd: o Een statine in een maximaal verdraagbare stabiele dosis;
o Ezetimibe gedurende tenminste 8 weken met of zonder maximaal verdraagbare statine
voorafgaand aan screening; o Bempedonzuur gedurende minimaal 8 weken in combinatie
met maximaal verdraagbare statine voorafgaand aan Screening; o Een op proprotei*ne
convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9) gerichte therapie, alleen of in combinatie met
andere lipidenmodificerende therapie voor tenminste 4 stabiele doses voorafgaand aan
screening; 5. Hebben een nuchter serum LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L) bij screening;
6. Hebben nuchtere TG < 400 mg/dL ($< 4,52$ mmol/L) bij screening; en 7. Hebben een
geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 30 ml/min/1,73 m² berekend met behulp van de
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-vergelijking bij Screening. Andere door
het protocol gedefinieerde criteria zijn van toepassing

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hebben momenteel of hebben een voorgeschiedenis van New York Heart Association klasse III of IV hartfalen (HF) of linkerventrikelejectiefractie <30%; 2. Binnen 5 jaar voorafgaand aan screening in het ziekenhuis zijn geweest voor HF; 3. Een van de volgende klinische voorvallen heeft gehad binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening: o Niet-fataal myocardinfarct; o Niet-fatale beroerte; o Niet-electieve coronaire revascularisatie; en/of o Ziekenhuisopname wegens onstabiele angina en/of pijn op de borst. 4. Ongecontroleerde ernstige hypertensie hebben, gedefinieerd als ofwel systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg voorafgaand aan randomisatie, genomen als het gemiddelde van drievoudige metingen. Tijdens hetzelfde bezoek is een hertest in drievoud toegestaan. Als het resultaat van de hertest niet langer uitsluitend is, kan de deelnemer worden gerandomiseerd; 5. Een formele diagnose hebben van homozygote FH; 6. Een actieve leverziekte hebben, gedefinieerd als elke bekende actuele infectieuze, neoplastische of metabole pathologie van de lever; onverklaarbare verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaat aminotransferase (AST) >3 x bovengrens van normaal (ULN); of totaal bilirubine >2 x ULN bij screening; 7. Geglycosyleerd hemoglobine $\geq 10,0\%$ (≥ 0.100 hemoglobinefractie) of een nuchtere glucose ≥ 270 mg/dL ($\geq 15,0$ mmol/L) hebben bij screening; 8. Schildklierstimulerend hormoon $>1,5$ X ULN hebben bij screening; 9. Creatinekinase >3 x ULN hebben bij screening; 10. Een voorgeschiedenis hebben van een maligniteit waarvoor chirurgie (exclusief lokale en brede lokale excisie), bestralingstherapie en/of systemische therapie nodig was gedurende de 3 jaar voorafgaand aan randomisatie; 11. Een bekende geschiedenis hebben van alcohol- en/of drugsmisbruik binnen 5 jaar voorafgaand aan Randomisatie; 12. Behandeling hebben gekregen met andere onderzoeks geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 30 dagen van screening of 5 halfwaardetijden van het vorige onderzoeksproduct, afhankelijk van wat langer is; 13. Nemen gemfibrozil; 14. Gepland gebruik te hebben van andere onderzoeksmiddelen of hulpmiddelen in de loop van het onderzoek; 15. Hebben deelgenomen aan een klinische studie ter evaluatie van obicetrapib; 16. Een bekende allergie of overgevoeligheid hebben voor het onderzoeksgeneesmiddel, placebo of een van de hulpstoffen in het onderzoeksgeneesmiddel of placebo; of 17. Hebben een deelnemer aandoening die, volgens de onderzoeker, de uitvoering van het onderzoek zou kunnen belemmeren, zoals, maar niet beperkt tot, het volgende: o Niet in staat zijn om met de onderzoeker te communiceren of samen te werken; o zijn niet in staat de protocolvereisten, instructies en studiegerelateerde beperkingen, en de aard, omvang en mogelijke gevolgen van het onderzoek te begrijpen (inclusief deelnemers van wie de medewerking twijfelachtig is vanwege drugsmisbruik of alcoholafhankelijkheid); o Zal waarschijnlijk niet voldoen aan de protocolvereisten, instructies en studiegerelateerde beperkingen (bijv. niet-coöperatieve houding, onvermogen om terug te keren voor vervolfbezoeken en onwaarschijnlijkheid om het onderzoek af te ronden); o een medische of chirurgische aandoening hebben waardoor, naar de mening van de onderzoeker, de deelnemer een verhoogd risico zou lopen om deel te nemen aan het onderzoek; of o Direct betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek. Andere door het protocol gedefinieerde criteria zijn van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-01-2023
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Obicetrapib
Generieke naam:	Obicetrapib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-10-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2021-005064-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05425745
CCMO	NL81010.100.22