

Een openlabel-, fase 2- uitbreidingsonderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van ARO-APOC3 bij volwassenen met dyslipidemie

Gepubliceerd: 19-10-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511331-96-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling- Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van een langdurige behandeling met ARO-APOC3 bij volwassenen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lipidenmetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53567

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AROAPOC3-2003

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Dyslipidemie, Ernstig hoge hypertriglyceridemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arrowhead Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: Arrowhead Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ARO-APOC3, dyslipidemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair:

- Incidentie van behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen (TEAE's) bij proefpersonen

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de tijd in nuchtere TG
- Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in apolipoproteïne (Apo)C-III in de loop van de tijd
- verandering en procentuele verandering vanaf uitgangswaarde in de loop van de tijd in nuchter niet-hoge-dichtheid lipoproteïnecholesterol (non-HDL-C)
- Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de loop van de tijd in nuchter HDL-C
- Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de loop van de tijd in nuchter totaal apolipoproteïne B (ApoB)
- Verandering en procentuele verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de tijd in nuchter LDL-C met ultracentrifugatie

Verkendend:

- Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de tijd in andere nuchtere lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL-C gemeten met de Martin-Hopkinsmethode, LDL/HDL-verhouding, VLDL-C, apolipoproteïne B48 [ApoB-48], lipoproteïne[a] [Lp{a}], apolipoproteïne B 100 [ApoB-100], apolipoproteïne C-II [ApoC-II], apolipoproteïne A-I [ApoA-I], en apolipoproteïne A-V [ApoA-V] [alle waarden gemeten na ten minste 10 uur vasten])
- Verandering in de tijd ten opzichte van de uitgangswaarde voor nuchtere serumbloedglucose, hemoglobine A1c (HbA1c), bepaling van het homeostatische model voor insulineresistentie, en C-peptide
- Verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in hooggevoelig C-actief proteïne in de loop van de tijd
- Ontstaan van en titers van antilichamen tegen ARO-APOC3 in de loop van de tijd
- Incidentie van positief beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis
- Incidentie van ziekenhuisopnames voor abdominale pijn
- Incidentie van spoedaferese bij proefpersonen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dyslipidemie wordt gedefinieerd als een onbalans in plasmalipiden (bijv. cholesterol, lipoproteïnecholesterol met lage dichtheid [LDL-C], triglyceriden [TG], en/of lipoproteïnecholesterol met hoge dichtheid [HDL-C]) die ernstig hoge hypertriglyceridemie (SHTG) en gemengde dyslipidemie (MD) omvat, twee aandoeningen die geassocieerd worden met klinische complicaties. SHTG wordt gekenmerkt door duidelijke verhogingen van het TG-gehalte, wat kan leiden tot acute pancreatitis, evenals een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en atherosclerose (Hegele 2014; Scherer 2014). MD wordt gedefinieerd als de

aanwezigheid van een hoog LDL-C in combinatie met ten minste één andere lipidenafwijking (dat wil zeggen, een hoog LDL-C met ofwel een laag HDL-C en/of een hoog TG) en is een belangrijke risicofactor voor atherosclerotische hart- en vaatziekten (ASCVD) (Kersten 2017). De prevalentie van SHTG bij volwassenen in de VS is ongeveer 1,7%, gebaseerd op de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database (2001-2006) van personen met TG-niveaus tussen 500 en 2000 mg/dL (5,65 tot 22,6 mmol/L) (Christian 2011; Laufs 2020), terwijl de prevalentie van MD bij volwassenen in de VS ongeveer 21% (42,0 M) is. Momenteel zijn de therapeutische opties die SHTG en MD adequaat kunnen behandelen beperkt, en er zijn bijkomende behandelingsopties nodig. ApoC3 is een 8,8 kilodalton (kDa) eiwitcomponent van triglyceridenrijke lipoproteïnen (TRL's), zoals zeer-lage-densiteit-lipoproteïnecholesterol (VLDL-C), intermediaire-densiteit-lipoproteïnecholesterol, chylomicronen, HDL-C, en restdeeltjes-lipoproteïnen. ApoC3 wordt voornamelijk in hepatocyten gesynthetiseerd. Het remt de hydrolyse van TG op TRL's in de spier- en vetweefselcapillairen door remming van lipoproteïnelyse (LPL) en vertraagt de klaring van lipoproteïneresiduen door de lever door remming van de door de hepatocytenreceptor gemedieerde opname. ApoC3 fungeert als een belangrijke regulator van nuchtere en postprandiale plasma-TG-niveaus. ARO-APOC3 is een synthetische, dubbelstrengs, hepatocyt-gerichte RNA-interferentie (RNAi) trigger, ontworpen om specifiek boodschapper-RNA (mRNA) transcripten van het APOC3-gen tot zwijgen te brengen met behulp van een RNAi-mechanisme. Gezien de belangrijke rol van ApoC3 in de modulatie van het serum TG niveau en zijn primaire bron van synthese in hepatocyten, zal de vermindering van ApoC3 door middel van een hepatocyt-gerichte RNAi strategie waarschijnlijk het circulerende TG verminderen door ApoC3-gemedieerde inhibitie van LPL te verhinderen, en zo een verhoogde perifere LPL activiteit mogelijk te maken. Bovendien wordt verwacht dat het stilleggen van ApoC3 de sterische blokkade van ApoC3 in de hepatocyt zal opheffen, wat zal leiden tot een verbeterde klaring van TRLs uit de circulatie door de lever.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511331-96-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

- Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van een langdurige behandeling met ARO-APOC3 bij volwassenen met dyslipidemie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label uitbreiding (OLE) fase 2b klinische studie. Proefpersonen die een door de Ethische Commissie (EC)/Institutional Review Board (IRB) goedgekeurd formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) hebben ondertekend, kunnen worden ingeschreven na voltooiing van AROAPOC3-2001 of AROAPOC3-2002

(ouderstudies). Proefpersonen moeten een stabiel dieet en een stabiele lipidenverlagende therapie blijven volgen in overeenstemming met de lokale zorgstandaard, evenals andere achtergrondmedicatie die tijdens de ouderstudie is gebruikt (zie paragraaf 8.2), gedurende de gehele OLE-periode van 24 maanden (zie tabel 3).

Alle in aanmerking komende proefpersonen uit de AROAPOC3-2001 en AROAPOC3-2002 studies zullen ARO-APOC3 krijgen, open-label toegediend, in overeenstemming met het dosisniveau en het regime (eenmaal om de 3 maanden [Q3M] of eenmaal om de 6 maanden [Q6M]) zoals toegewezen in de ouderstudie. Proefpersonen zullen geblindeerd blijven voor hun behandelingstoewijzing van de ouderstudie en zullen ARO-APOC3 in deze OLE studie aanvankelijk krijgen in de dosis die overeenkomt met de hun toegewezen behandelingsdosis in de ouderstudie. Proefpersonen die eerder ARO-APOC3 10 mg, 25 mg of 50 mg Q3M (in studie AROAPOC3-2001); of ARO-APOC3 10 mg, 25 mg of 50 mg Q3M, of ARO-APOC3 50 mg Q6M (in studie AROAPOC3-2002) kregen, zullen in deze OLE-studie dus dezelfde dosis blijven krijgen totdat een definitieve dosis uit de ouderstudies is gekozen. Proefpersonen die voorheen placebo kregen in de ouderstudie, zullen overgaan op de actieve behandeling op basis van de oorspronkelijke doseringsgroep waarin zij waren ingedeeld (d.w.z. 10 mg Q3M, 25 mg Q3M, of 50 mg Q3M of Q6M). Nadat de laatste proefpersoon in het hoofdonderzoek het EOS-bezoek (Month 12/end of study) van het hoofdonderzoek heeft bereikt en een dosis is geselecteerd, zullen alle proefpersonen in dit OLE-onderzoek een open-label behandeling krijgen met het geselecteerde ARO-APOC3-doseringsschema

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct, dosering en wijze van toediening: De testformulering is het actieve ARO-APOC3 dat SC wordt toegediend. Het werkzame farmaceutische bestanddeel in ARO-APOC3 is een synthetisch, dubbelstrengs, small interfering RNA oligonucleotides (siRNA) duplex geconjugeerd met een N-acetyl galactosamine (NAG) targeting ligand om toediening aan hepatocyten te vergemakkelijken. Doseringinformatie: ARO-APOC3 op dag 1, dan Q3M (of Q6M indien toegewezen aan de 50 mg dosisgroep in studie AROAPOC3-2002) tot EOS: initiële dosering, 10 mg, 25 mg of 50 mg zoals toegewezen in de hoofdstudie (zie Methodologie). Na de definitieve gegevensanalyse in de bovenliggende studies zal één dosis worden vastgesteld en zullen alle actieve proefpersonen voor de duur van de studie op de geselecteerde dosis worden overgezet. Duur van de behandeling: De duur van de OLE-studie is ongeveer 2 jaar. Alle proefpersonen in de placebogroep van het ouderonderzoek die ervoor kiezen om door te gaan, zullen tijdens het OLE-onderzoek overschakelen op het actieve geneesmiddel. Referentietherapie, dosering en wijze van toediening: Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

ARO-APOC3 heeft tot op heden een gunstig baten-risicoprofiel laten zien dat verder klinisch onderzoek en langere blootstellingsperioden rechtvaardigt. Vanaf de afsluitdata 08 oktober 2020 (voor niet-veiligheid) en 15 oktober 2020 (voor veiligheid) toonden tussentijdse PD-gegevens van de Fase 1-studie

ARO-APOC31001 aan dat toediening van ARO-APOC3 in doses variërend van 10 tot 100 mg resulteerde in een significante en duurzame verlaging van serum APOC3 in vergelijking met placebo bij zowel gezonde vrijwilligers als bij personen met HTG en CM.

Het uitschakelen van APOC3 leidde tot verlagingen van het gehalte aan serum TG en andere lipidenparameters. Resultaten met eenmalige doses ARO-APOC3 in normale gezonde vrijwilligers (NHV's) toonden dosis-afhankelijke reducties in serum APOC3 aan tot -94% in vergelijking met de uitgangswaarde. Zoals te verwachten was, leidde het uitschakelen van APOC3 tot een daling van de nuchtere serum-TG (tot -66%) en non-HDL-C (tot -31%) en een stijging van de serum-HDL-C-spiegels (tot +74%), waarbij de dosis-respons in het algemeen correleerde met de daling van de APOC3-serumniveaus bij personen die het actieve geneesmiddel toegediend kregen. De resultaten voor herhalingsdoses van ARO-APOC3 bij NHV's toonden consistente verlagingen van APOC3 (tot -94%), TG's (tot -75%), en niet-HDL-C (tot -34%) en verhogingen van HDL-C-spiegels (tot +75%). Deze responsen werden over het algemeen bestendigd tot week 16, dat is 12 weken na de laatste dosis.

Resultaten voor herhalingsdoses van ARO-APOC3 bij proefpersonen met HTG en/of CM toonden vergelijkbare of zelfs grotere effecten aan van ARO-APOC3 bij vergelijkbare doses bestudeerd bij NHV's. Er werden verlagingen van serum-APOC3 (tot -98%), TG's (tot -88%), non-HDL-C (tot -58%), en verhogingen van HDL-C niveaus (tot +122%) waargenomen. De effecten van de behandeling met ARO-APOC3 op deze en andere belangrijke lipidenparameters hielden aan gedurende de 16 weken dat de studie duurde.

ARO-APOC3 werd over het algemeen goed verdragen en vertoonde een gunstige veiligheid en verdraagbaarheid. Er waren geen sterfgevallen tijdens de studie of stopzetting van de studie als gevolg van AEs. Er zijn drie (3) SAE's gerapporteerd, waarbij 3 proefpersonen betrokken waren, die alle niet gerelateerd werden geacht aan het studiegeneesmiddel, en de proefpersonen hebben de studie voltooid. Er is geen duidelijk patroon van een verhoogde frequentie of intensiteit van de bijwerkingen met toenemend dosisniveau. De gecombineerde placebo-TEAE's die werden gerapporteerd, waren vergelijkbaar met die welke werden gezien in de ARO-APOC3-behandelingsgroep. De meerderheid van de gerapporteerde TEAE's waren niet gerelateerd aan de studiebehandeling, en er waren geen proefpersonen die de studie staakten vanwege TEAE's. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen die verband hielden met het geneesmiddel waren de ISR's, die allemaal mild van intensiteit waren. De bijwerkingen op de injectieplaats werden verwacht op basis van vergelijkbare bevindingen in andere klinische studies van SC toegediende siRNA-therapeutica. Over het geheel genomen werden er geen klinisch significante ongunstige laboratoriumtrends waargenomen. Er waren geen klinisch significante nadelige ECG-, vitale functies-, of lichamelijke onderzoeksbevindingen gedurende de genoemde onderzoeksperiode.

Het geheel van de hierboven beschreven gegevens vormt een solide bewijs ter ondersteuning van de voortzetting van het klinische ontwikkelingsprogramma voor ARO-APOC3.

Contactpersonen

Publiek

Arrowhead Pharmaceuticals, Inc

177 East Colorado Boulevard, Suite 700
Pasadena, California 91105
US

Wetenschappelijk

Arrowhead Pharmaceuticals, Inc

177 East Colorado Boulevard, Suite 700
Pasadena, California 91105
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. Volwassenen ≥ 18 jaar die niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en niet van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek
2. In staat en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan de uitvoering van eventuele studie-specifieke procedures
3. De 48 weken durende studiebehandelingsperiode in de moederstudie hebben

voltooid

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon is definitief gestopt met ARO-APOC3 in het oorspronkelijke onderzoek vanwege een verhoogd aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT)
2. Een nieuwe aandoening of een verergering van een bestaande aandoening (bijv. nier-, hematologische, gastro-intestinale, endocriene, cardiovasculaire, pulmonale, immunologische of psychiatrische aandoening) of een andere situatie die de proefpersoon naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt maakt voor inschrijving, de proefpersoon zou kunnen belemmeren bij deelname aan of voltooiing van het onderzoek, de naleving van de voorschriften van het protocol zou bemoeilijken of de proefpersoon aan extra veiligheidsrisico's zou blootstellen
3. Onwillig zijn om het alcoholgebruik voor de duur van het onderzoek binnen gematigde grenzen te houden, als volgt: niet meer dan 14 eenheden per week (1 eenheid komt ongeveer overeen met 80 ml wijn, 200 ml bier, of 25 ml 40% alcohol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	12-05-2023

Aantal proefpersonen: 7
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ARO-APOC3
Generieke naam: ARO-APOC3

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2023

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
CTIS	CTIS2024-511331-96-00
EudraCT	EUCTR2022-001135-85-NL
CCMO	NL82028.000.22