

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van SLN360 bij deelnemers met verhoogde lipoproteïne(a) die een groot risico hebben op atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen.

Gepubliceerd: 16-09-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

De primaire doelstelling is het evalueren van het effect van SLN360 op circulerende Lp(a)-waarden bij deelnemers met verhoogde Lp(a) die een hoog risico hebben op ASCVD-voorvallen. De secundaire doelstellingen zijn: • het evalueren van de veiligheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53716

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SLN360-002

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

hart- en vaatziekten, verhoogd lipoproteïne (a) (Lp(a))

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Silence Therapeutics plc

Overige ondersteuning: Silence Therapeutics plc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hart- en vaatziekten, Lipoproteïne(a), Lp(a), SLN360

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is de tijdsgemiddelde verandering in Lp(a) tussen baseline en week 36.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

Veiligheid

Het secundaire veiligheidseindpunt is de veiligheid en verdraagbaarheid van SLN360, als bepaald op basis van:

- meldingen van ongewenste voorvallen
- bevindingen van lichamelijke onderzoeken
- 12-afleidingen elektrocardiogrammen
- vitale functies
- veiligheidsbeoordelingen in het laboratorium

Farmacodynamiek en werkzaamheid

De secundaire farmacodynamische en werkzaamheidseindpunten zijn:

- De verandering (tijdsgemiddeld en per bezoek) van Lp(a) tussen de beoordeling vóór de dosis op dag 1 en week 48
- De verandering (tijdsgemiddeld en per bezoek) van Lp(a) tussen de beoordeling vóór de dosis op dag 1 en week 60
- De verandering (tijdsgemiddeld en per bezoek) van andere lipiden/lipoproteïnen, waaronder LDL-C en apoB, tussen de beoordeling vóór de dosis op dag 1 en week 36
- De verandering (tijdsgemiddeld en per bezoek) van andere lipiden/lipoproteïnen, waaronder LDL-C en apoB, tussen de beoordeling vóór de dosis op dag 1 en week 48
- De verandering (tijdsgemiddeld en per bezoek) van andere lipiden/lipoproteïnen, waaronder LDL-C en apoB, tussen de beoordeling vóór de dosis op dag 1 en week 60

Verkennde eindpunten

De verkennende eindpunten zijn de farmacogenetische effecten van genetische kiembaanvariatie op respons op SLN360, gemeten door middel van onderzoek naar het verband tussen genetische varianten en markers van SLN360-werkzaamheid, waaronder verandering van Lp(a).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ASCVD is een aandoening die wordt gekenmerkt door vetafzettingen onder de binnenbekleding van de bloedvaten die het hart, de hersenen en onderste ledematen van bloed voorzien. In de loop van de tijd kunnen de vetafzettingen zich ontwikkelen tot plaques (of atheroomplaten) die beetje bij beetje de bloedvaten vernauwen, waardoor de toevoer van bloed en zuurstof naar deze vitale organen in gevaar kan komen. Uiteindelijk kan deze vetafzetting leiden tot een hartaanval, beroerte en amputatie van de onderste ledematen als de bloedvaten (of slagaders) volledig geblokkeerd raken.

Lipoproteïne (a) wordt in het kort ook wel aangeduid als Lp(a). Het is een deeltje dat wordt gemaakt door de lever. Dit deeltje draagt cholesterol, vetten en eiwitten in het bloed. De hoeveelheid Lp(a) die iemands lichaam aanmaakt, wordt hoofdzakelijk bepaald door de genen die iemand van zijn ouders heeft gekregen. Ieder mens heeft een beetje Lp(a) in het lichaam, maar bij ongeveer 1 op de 5 mensen is dit gehalte veel hoger vanwege een bepaald gen in het DNA. Dit kan ertoe leiden dat vet zich ophoopt in hun slagaders en een hartziekte, hartaanval, beroerte of andere ziekte van de bloedvaten veroorzaakt. Mensen kunnen de hoeveelheid Lp(a) in hun lichaam niet veranderen door hun voedingspatroon aan te passen of door andere veranderingen aan te brengen in hun leefstijl. Dit in tegenstelling tot bij andere lipiden (vetten), zoals lagedichtheidlipoproteïne (LDL), meestal 'slecht cholesterol' genoemd.

Aangetoond is dat een hoog gehalte Lp(a) samengaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hartaandoening en kan bijdragen tot het ontwikkelen van ziektes als coronaire hartziekte (vernauwing van de slagaders die bloed transporteren naar het hart), perifere arterieel vaatlijden (vernauwing van de slagaders die bloed transporteren naar de benen) of een beroerte (veroorzaakt door een verstoorde bloedtoevoer naar de hersenen) en aortastenose (vernauwing van de klep van de aorta).

SLN360 is een middel waarmee een gen (het zogenaamde kort interfererend RNA, of kortweg siRNA) 'tot zwijgen' wordt gebracht. Het middel zorgt ervoor dat de werking van een bepaald ziektegerelateerd gen tijdelijk stopt. In dit geval wordt het LPA-gen tot zwijgen gebracht (d.w.z. dat de werking ervan wordt gestopt). Dit gen vertelt het lichaam om een bepaald eiwit aan te maken die alleen in Lp(a) wordt aangetroffen. Dit moet niet worden verward met 'gentherapie' waarbij nieuw DNA in het lichaam wordt gebracht om een ontbrekend of defect gen permanent te corrigeren. SLN360 is geen gentherapie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het evalueren van het effect van SLN360 op circulerende Lp(a)-waarden bij deelnemers met verhoogde Lp(a) die een hoog risico hebben op ASCVD-voorvallen.

De secundaire doelstellingen zijn:

- het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van SLN360 bij deelnemers

met verhoogde Lp(a) die een hoog risico hebben op ASCVD-voorvallen

- het evalueren van de effecten van SLN360 op LDL-C en apolipoproteïne B (apoB) in deze populatie

De verkennende doelstelling is het evalueren van de farmacogenetische effecten van genetische kiembaanvariatie(s) in respons op SLN360.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van SLN360 bij deelnemers met verhoogde Lp(a) die een groot risico hebben op ASCVD.

Het onderzoek bestaat uit drie onderzoeksperiodes, te weten screening, behandeling en follow-up. Er vindt een bezoek eind van het onderzoek plaats voor het uitvoeren van de laatste veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen.

Geschikte deelnemers krijgen placebo of SLN360 en worden in een verhouding van 1:1:2:2:2 gerandomiseerd naar vijf behandelingsgroepen:

- Groep 1: Placebo subcutaan toegediend in week 0, 16 en 32 (toediening elke 16 weken [Q16W])
- Groep 2: Placebo subcutaan toegediend in week 0 en 24 (toediening elke 24 weken [Q24W])
- Groep 3: SLN360 300 mg subcutaan toegediend in week 0, 16 en 32 (Q16W)
- Groep 4: SLN360 300 mg subcutaan toegediend in week 0 en 24 (Q24W)
- Groep 5: SLN360 450 mg subcutaan toegediend in week 0 en 24 (Q24W)

Onderzoeksproduct en/of interventie

SLN360 is een GalNAc geconjugeerd 19-mer dubbelstrengs volledig gemodificeerd short interfering RNA (siRNA) gericht op LPA messenger RNA (mRNA). SLN360 zal worden verstrekt als oplossing voor injectie voor s.c. gebruik (200 mg/mL [als vrij zuur vorm], (aangeboden als 0,5 mL extraheerbaar volume per flacon). Het individuele injectievolume op elke injectieplaats zal niet groter zijn dan 1,5 mL en er kunnen maximaal 3 injectieplaatsen worden gebruikt om de vereiste dosis te bereiken.

Inschatting van belasting en risico

Lasten: De deelnemers komen 15 keer naar het onderzoekscentrum in 64 weken. Verschillende procedures worden uitgevoerd, waaronder verzameling van bloedmonsters, ECG en een lichamelijk onderzoek. De deelnemer wordt gevraagd om zich aan de leefstijlrestricties met betrekking tot zwangerschap en alcohol- en drugsgebruik te houden.

Risico's: De deelnemer kan mogelijk bijwerkingen van het geneesmiddel of van

de procedures die uitgevoerd worden ondervinden.

Baten: Het geneesmiddel verlaagt mogelijk de Lp(a)-waarden van de deelnemer, dit is echter niet zeker.

Contactpersonen

Publiek

Silence Therapeutics plc

Hammersmith Road 72
London W14 8TH
GB

Wetenschappelijk

Silence Therapeutics plc

Hammersmith Road 72
London W14 8TH
GB

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. Man of vrouw

2. Leeftijd 18 tot met 80 jaar bij screening
3. Lipoproteïne(a) bij screening van 125 mmol/l of hoger
4. Een hoog risico op ASCVD, d.w.z. ten minste één van de volgende aandoeningen:
 - a. Eerder myocardinfarct (MI)
 - b. Diagnose via coronaire angiografie van coronaire hartziekte met of zonder eerder MI
 - c. Diagnose via computertomografie/magnetische-resonantiebeeldvorming van coronaire hartziekte met of zonder eerder MI
 - d. Eerdere coronaire revascularisatie (percutane coronaire interventie of coronaire bypassoperatie)
 - e. Eerdere ischemische beroerte als eerder bevestigd via een gedocumenteerd beeldvormingsonderzoek van de hersenen (bijv. computertomografie of magnetische-resonantiebeeldvorming van de hersenen) en waarvan men denkt dat deze niet is veroorzaakt door trombo-embolische verschijnselen in verband met atriumfibrilleren, valvulaire hartziekte of murale trombus
 - f. Perifeer arterieel vaatlijden
 - g. Bestaand bewijs van coronair-arterieel calcium op een computertomografie (coronair-arterieel-calciumscore ≥ 1 AU)
5. Een body mass index bij screening binnen het bereik van 18,0 tot en met 32,0 kg/m²
6. Deelnemers moeten in staat zijn om geldige geïnformeerde toestemming te geven en moeten voldoen aan alle onderzoeksvereisten
7. Deelnemers die een lipidenmodificerende therapie (zoals statines, proproteïneconvertase subtilisine-kexine type 9 [PCSK9]-remmers, ezetimibe) krijgen, moeten een stabiel, maximaal verdraagbaar regime hebben, volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker, bij screening (d.w.z. dat ze de therapie minimaal 8 weken krijgen) zonder veranderingen in bestaande regimes en zonder aanvang van nieuwe regimes na screening. Voor monoklonale antilichaam PCSK9-remmers wordt een stabiele dosis gedefinieerd als ten minste vier doses op een constant dosisniveau

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Cardiovasculaire ziekte-gerelateerd:
 - a. Acut cardiovasculair voorval binnen een periode van 12 weken vo*o*r screening (waaronder maar niet beperkt tot acut MI, instabiele angina pectoris, percutane coronaire interventie, bypassoperatie, beroerte, acute ischemie van de ledematen, revascularisatie van de ledematen)
 - b. Geplande of verwachte hartoperatie of coronaire of andere revascularisatie binnen een periode van 12 weken vo*o*r screening of geplande grote niet-cardiale operatie tijdens de onderzoeksperiode
2. Medische voorgeschiedenis:
 - a. Nierfunctiestoornis met geschatte glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 30 ml/min/1,73 m² (volgens de formule van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) bij screening
 - b. Acute, chronische of historische leveraandoening, waaronder virale hepatitis (hepatitis A-, B- of C-virus) bij screening. Deelnemers met positieve hepatitis B-virus-oppervlakte-antilichaamtiter waaruit blijkt dat ze geïmmuniseerd zijn tegen het

hepatitis B-virus mogen deelnemen c. Leverfunctiestoornis op basis van leverfunctiemarkers bij screening: aspartaat-aminotransferase, alanine-aminotransferase of totaal bilirubine $>2 \times$ de bovengrens van het normale bereik (ULN) d. Gestelde diagnose van het syndroom van Gilbert e. Erfelijke of andere bloedingsstoornissen f. Maligniteit (met uitzondering van non-melanoom huidkankervormen, cervixcarcinoom in situ, ductaal carcinoom in situ, prostaatcarcinoom in stadium 1, of goedaardige tumoren) binnen 5 jaar vo*o*r screening g. Huidig gematigd tot ernstig hartfalen of een voorgeschiedenis van gematigd tot ernstig hartfalen (graad III of IV volgens de New York Heart Association Functional Classification bij screening) of laatst bekende linkerventrieklejectiefractie minder dan 30% bij screening h. Ventrikeltachycardie, atriumfibrilleren met een snelle ventrikelrespons of supraventriculaire tachycardie die niet onder controle zijn gebracht met medicatie in de 12 weken vo*o*r screening i. Nuchtere triglyceriden >400 mg/dl (4,5 mmol/l) bij screening j. Niet-gecontroleerde hypertensie bij screening, gedefinieerd als een gemiddelde systolische bloeddruk zittend gemeten >160 mmHg of een gemiddelde diastolische bloeddruk >110 mmHg na minimaal drie metingen k. Diabetes mellitus type 1 of slecht onder controle gebrachte diabetes mellitus type 2 (geglyceerd hemoglobine $\geq 10\%$ of ≥ 86 mmol/mol) bij screening l. Bekende actieve infectie of ernstige hematologische, renale, metabole, gastro-intestinale of endocriene stoornis naar het oordeel van de onderzoeker bij screening of op dag 1 3. Gelijktijdige medicatie: a. Krijgt momenteel of krijgt <12 weken vo*o*r dag 1 >200 mg/dag niacine of niacinederivaten (bijv. niceritrol, nicomol) b. Behandeling met lipide/lipoproteïne-aferese binnen een periode van 12 weken vo*o*r screening c. Behandeling met een cholesterylestertransferproteïne-remmer (bijv. anacetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, obicetrapib) of lomitapide binnen een periode van 52 weken vo*o*r screening d. Behandeling met aspirine, clopidogrel, ticagrelor of een andere bloedplaatjesaggregatieremmer, tenzij voorgeschreven in een lage onderhoudsdosis voor het verlagen van het risico op een cardiovasculaire aandoening (d.w.z. aspirine tot 325 mg per dag, clopidogrel 75 mg per dag, ticagrelor 180 mg per dag) e. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel binnen 12 weken, of binnen vijf halfwaardetijden van dat experimentele middel, vo*o*r screening f. Eerder gebruik van een goedgekeurde of experimentele behandeling met klein interfererend RNA (bijv. inclisiran). NB: gebruik van messenger-RNA-vaccins voor infectieziektes is toegestaan g. Gebruik van een goedgekeurde of experimentele behandeling met antisense oligonucleotiden binnen een periode van 24 weken vo*o*r screening. NB: gebruik van messenger-RNA-vaccins voor infectieziektes is toegestaan. h. Gebruik van een experimentele Lp(a)-verlagende behandeling binnen een periode van 52 weken vo*o*r screening i. Gebruik van kruidenmiddelen of complementaire geneesmiddelen, voedingssupplementen of vitamines waarvan bekend is dat ze het lipidenmetabolisme of de lipidenwaarden of lipoproteïnewaarden in het bloed in grote mate beïnvloeden (bijv. visolie, kurkuma, rodegistrijst) binnen een periode van 4 weken vo*o*r dag 1 4. Alcohol en illegale drugs: a. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of klinisch bewijs van alcoholmisbruik binnen een periode van 26 weken vo*o*r screening b. Voorgeschiedenis van recreatief gebruik van drugs of klinisch bewijs van recreatief gebruik van drugs binnen een periode van 26 weken vo*o*r screening 5. Overige exclusies: a. Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen met een positieve zwangerschapstest met serum bij screening of een positieve zwangerschapstest met urine op dag 1 b. Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen en die van plan zijn om zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende een periode van nog eens 12 weken na de laatste dosis van de

onderzoeksbehandeling c. Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen en die niet bereid zijn om een zeer doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende een periode van nog eens 12 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling d. Mannelijke deelnemers moeten operatief gesteriliseerd zijn of, als ze een seksuele relatie hebben met een vrouw die kinderen kan krijgen, een zeer doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 12 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling e. Bekende gevoeligheid voor een of meer van de producten die worden toegediend tijdens de behandeling f. Kan, naar beste weten van de deelnemer en de onderzoeker, waarschijnlijk niet alle op grond van het protocol vereiste afspraken voor onderzoeksbezoeken of -procedures nakomen en/of kan niet voldoen aan alle vereiste onderzoeksprocedures g. Voorgeschiedenis of bewijs van een andere klinisch significante stoornis, aandoening of ziekte (met uitzondering van de hierboven genoemde) die, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, indien deze wordt geraadpleegd, een risico zou vormen voor de veiligheid van de deelnemer of die het beoordelen van het onderzoek, het uitvoeren van de onderzoeksprocedures of het voltooien van het onderzoek zou bemoeilijken.

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:	27-12-2022
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2024

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	EUCTR2022-001876-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05537571
CCMO	NL82198.000.22