

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, first-in-human-onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, en farmacokinetische en farmacodynamische respons van SLN360 bij proefpersonen met verhoogd lipoproteïne (a)

Gepubliceerd: 29-07-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De primaire doelstelling is: i. Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige of meervoudige doses SLN360 bij proefpersonen met een verhoogd Lp(a) niveau. De secundaire doelstellingen omvatten de beoordeling van het volgende: i....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55119

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APOLLO

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

atherosclerose, verhoogd lipoproteïne (a)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Silence Therapeutics plc

Overige ondersteuning: Industry - Silence Therapeutics plc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (atherotrombotische) cardiovasculaire aandoeningen, fase I, lipoproteïne (a) (Lp(a)), short interfering RNA (siRNA)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid parameters van enkelvoudige of meervoudige doses

SLN360 bij proefpersonen met een verhoogd Lp(a) niveau.

Zie appendices 2 en 3 van het protocol voor gedetailleerde informatie omtrent
veiligheid en laboratorium parameters

Secundaire uitkomstmaten

PD- en PK-effecten van enkelvoudige en meervoudige doses SLN360 op Lp(a).

Omvang en duur van de vermindering van Lp(a) na enkelvoudige en meervoudige
doses SLN360.

Effect van het doseringsschema van SLN360 op de omvang en de duur van de
vermindering van Lp(a).

Effect van enkelvoudige en meervoudige doses SLN360 op het lipidenprofiel met

inbegrip van apoB, OxPL's, ontstekingsmarkers en plasminogeen.

Zie appendices 2 en 3 van het protocol voor gedetailleerde informatie omtrent veiligheid en laboratorium parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksgeneesmiddel (IMP) SLN360 is een kandidaat siRNA-geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met aandoeningen die verband houden met verhoogde Lp(a). SLN360 heeft het potentieel om een belangrijke on vervulde medische behoefte in deze doelpopulatie aan te pakken door middel van gerichte reductie van apo(a), een belangrijk onderdeel van het atherogene Lp(a)-deeltje. De preklinische farmacologische gegevens ondersteunen het gebruik van SLN360 bij proefpersonen met verhoogd Lp(a).

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is:

i. Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige of meervoudige doses SLN360 bij proefpersonen met een verhoogd Lp(a) niveau.

De secundaire doelstellingen omvatten de beoordeling van het volgende:

- i. PD-effecten van enkelvoudige en meervoudige doses SLN360 op Lp(a).
- ii. PK van SLN360 na een enkelvoudige en meervoudige dosis toediening.
- iii. Omvang en duur van de vermindering van Lp(a) na enkelvoudige en meervoudige doses SLN360.
- iv. Effect van het doseringsschema van SLN360 op de omvang en de duur van de vermindering van Lp(a).

De verkennende doelstellingen omvatten een beoordeling van het volgende:

i. Effect van enkelvoudige en meervoudige doses SLN360 op het lipidenprofiel met inbegrip van apoB, OxPL's, ontstekingsmarkers en plasminogeen.

Onderzoeksopzet

Sentineldosering wordt voor elk cohort in het SAD toegepast: de eerste 2 proefpersonen in elk cohort worden gerandomiseerd voor 1 proefpersoon voor het ontvangen van actieve SLN360 en 1 proefpersoon voor het ontvangen van placebo. Deze twee proefpersonen worden minimaal 24 uur van tevoren gedoseerd ten

opzichte van de overige proefpersonen in het cohort.

Voor elk cohort worden de veiligheids- en, indien beschikbaar, PK-gegevens bekeken en beoordeeld door het SRC alvorens de voortgang naar de volgende dosis-escalatie aan te bevelen.

SAD:

Maximaal 5 cohorten, elk bestaande uit 8 proefpersonen (6 actief: 2 placebo's) met verhoogde Lp(a)-niveaus worden gedoseerd op het juiste dosisniveau van SLN360 of placebo onderhuids toegediend op dag 1. De proefpersonen zullen worden toegelaten als patiënten voor de dosering en voor ten minste 24 uur monitoring en beoordeling na de dosering. De PD-effecten van SLN360 zullen worden geëvalueerd door het meten van plasma Lp(a) niveaus als de meest proximaal meetbare marker van het doelwit. Effecten op een breder lipidenprofiel, waaronder hoge dichtheid lipoproteïne (HDL)-cholesterol, LDL-cholesterol en totaal cholesterol, triglyceride en apoB zullen ook worden gemeten. De PK-parameters zullen ook worden beoordeeld op verschillende tijdstippen tot 36 uur na de dosering. Het SRC kan aanbevelen om de duur van de follow-up te verlengen tot na de huidige geplande 150 dagen, tot een maximum van 365 dagen.

MD:

Tot 3 cohorten, elk bestaande uit 12 proefpersonen (9 actief: 3 placebo's) met verhoogde Lp(a)-niveaus zullen worden behandeld met doses en met dosisfrequenties van SLN360, op basis van gegevens van het SAD-gedeelte. De proefpersonen zullen worden toegelaten als patiënten voor de dosering en ten minste 24 uur na de dosiscontrole en -beoordeling. De proefpersonen worden vanaf de eerste dosis gedurende maximaal 201 dagen gevolgd (duur die wordt aangegeven door de gegevens van het SAD-gedeelte) om inzicht te krijgen in de omvang en de duurzaamheid van de Lp(a)-respons op de toediening van SLN360 met meerdere doses. Wat de SAD-cohorten betreft, zal het PD-effect van SLN360 worden geëvalueerd door de plasmaspiegels van Lp(a) en een reeks andere lipidenfracties (LDL-cholesterol, HDLcholesterol, totaal cholesterol, triglyceride en apoB) te meten. PK-parameters zullen ook worden beoordeeld op verschillende tijdstippen na de dosering. De uiteindelijke dosisniveaus en doseringsfrequentie van de MD cohorten zullen afhankelijk zijn van de veiligheid, verdraagbaarheid, PD en PK-bevindingen uit het SAD-gedeelte van de studie.

Zie ook het protocol sectie 3.

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

lichamelijk onderzoek, hartmonitoring, venapuncties en subcutane injecties zijn nodig voor de deelnemers aan dit onderzoek. De venapuncties en injecties hebben een risico op zwellingen of irritaties. Onbekende risico's als gevolg van en allergische reacties op de studiebehandeling zijn mogelijk. De deelnemers zullen extra tijd moeten besteden aan het ondergaan van beoordelingen en het monitoren in het ziekenhuis.

In tegenstelling tot deze extra belasting zijn de mogelijke voordelen van de studiebehandeling voor de deelnemers en de verkregen wetenschappelijke inzichten. Deelnemers worden op geïnformeerde vrijwillige basis aangetrokken uit een toepasselijke patiëntengroep met verhoogde Lp(a).

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)

- i. Mannen en vrouwen van 18 jaar tot 70 jaar.
- ii. Lichaamsmassa-index van $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ en $\leq 45 \text{ kg/m}^2$.
- iii. Vruchtbare vrouwen (WOCBP) moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij de screening en een negatieve zwangerschapstest (serum of urine) op dag -1.
- iv. Alle proefpersonen moeten akkoord gaan met de juiste anticonceptiemethoden (aanvaardbare anticonceptiemethoden worden hieronder samengevat en in detail beschreven in het protocol), en wel als volgt:
 - a. WOCBP moet akkoord gaan met het gebruik van 1 zeer effectieve anticonceptiemethode, vanaf het begin van de screeningsperiode tot 3 maanden na de laatste toediening van het studiemiddel.
 - b. Mannelijke proefpersonen moeten een condoom (met of zonder spermicide) gebruiken, indien seksueel actief met een vruchtbare vrouw, vanaf het begin van de screeningsperiode tot 3 maanden na de laatste toediening van het studiemiddel.
- v. Mannelijke proefpersonen mogen geen sperma afstaan en vrouwelijke proefpersonen mogen geen eicellen afstaan vanaf het begin van de screeningsperiode tot 3 maanden na de laatste toediening van SLN360.
- vi. De proefpersonen moeten geïnformeerde schriftelijke toestemming geven en vrijwillig in staat zijn om aan alle onderzoeksvereisten te voldoen.
- vii. Verhoogd plasma Lp(a) $\geq 150 \text{ nmol/L}$
- viii. Enkel voor het MD-deel: Bevestigde voorgeschiedenis van stabiele atherosclerosis CVD (inclusief, maar niet beperkt tot, coronaire hartziekte met of zonder myocardinfarct, eerdere coronaire revascularisatie met percutane coronaire interventie (PCI) of coronaire bypasstransplantatie (CABG), ischemische beroerte, klinisch belangrijke halsslagaderstenose, perifere arteriële ziekte). Stabiel is gedefinieerd als de afwezigheid van acute CVD voorvallen in 6 maanden voor de screening (inclusief, maar niet beperkt tot, acuut myocardinfarct, onstabiele angina, acute beroerte, acuut ledemaat ischemie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

i. Comorbiditeit;

- a. Alleen voor het SAD-gedeelte: geschiedenis van klinisch vastgestelde hart- en vaatziekten, gedefinieerd als acute coronaire syndromen, myocardinfarct, stabiele angina, coronaire of andere revascularisatie, ischemische beroerte of voorbijgaande ischemische aanval en atherosclerotische perifere arteriële aandoeningen.
- b. Alleen voor het MD deel: recente geschiedenis van acute cardiovasculaire aandoeningen in de 6 maanden voor de screening (inclusief, maar niet beperkt tot, acuut myocardinfarct, onstabiele angina, acute beroerte en acute ischemie van de ledematen).
- c. Elke ongecontroleerde of ernstige ziekte, of elke medische of chirurgische aandoening, met inbegrip van bewijs van instabiele hart- en vaatziekten, die de deelname aan het klinisch onderzoek kan verstoren, de interpretatie van de resultaten aanzienlijk kan verstoren en/of de proefpersoon een aanzienlijk risico kan opleveren (naar het oordeel van de onderzoeker) als hij/zij aan het klinisch onderzoek deelneemt.
- d. Matige of ernstige levercirrose met Child-Pugh gradatie B of C, of andere huidige of eerdere leverziekten die het risico op medicijn geïnduceerde leveraandoeningen verhoogt, of de farmacologie van SLN360 kan beïnvloeden.
- e. Actieve ernstige mentale ziekte of psychiatrische stoornis, met inbegrip van maar niet beperkt tot schizofrenie, bipolaire stoornis of ernstige depressie die een actuele farmacologische interventie vereist.
- f. Klinisch significante ziekte binnen 7 dagen voor de eerste dosis van het studiemiddel.
- g. Alle aandoeningen die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt maken voor deelname aan het onderzoek of die de deelname van de proefpersoon aan of de voltooiing van het onderzoek zouden kunnen belemmeren.
- h. Positieve nucleïnezuurtest op SARS-CoV-2 (het virus dat Covid-19 veroorzaakt) tijdens de screening.
- i. Positieve testuitslag voor hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (anti HBC), hepatitis C virus antibody (HCV Ab) of het human immunodeficiency virus (HIV)

ii. Biochemische en hematologische parameters:

- a. Klinisch significante afwijkingen in het bloedonderzoek bij de screening (met uitzondering van het lipidenprofiel) die van invloed worden geacht op de geschiktheid voor opname, waaronder:
 - i. ALT of AST $>1,5 \times \text{ULN}$.
 - ii. Totaal bilirubine $> \text{ULN}$, behalve in eerder bevestigde gevallen van het syndroom van Gilbert.
 - iii. Bloedplaatjes telling $<$ ondergrens van het normale bereik.
 - iv. Significante nierinsufficiëntie vóór randomisatie, gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (met behulp van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) $<60 \text{ mL/min/1,73 m}$.
 - v. Hemoglobine A1c groter dan 6,5% (47,5 mmol/mol) bij proefpersonen zonder diabetes mellitus, of hemoglobine A1c groter dan 8,5% (69,4 mmol/mol) bij proefpersonen met diabetes mellitus en bij geschikte diabetesbehandeling.

iii. Gelijktijdige medicatie:

Proefpersonen met eerder of huidig gebruik van de volgende therapieën komen niet in aanmerking voor deelname:

- a. Geneesmiddelen of therapieën die het Lp(a)-niveau significant beïnvloeden (met inbegrip van maar niet beperkt tot PCSK9-remmers, voorgeschreven dosis niacine, fibraten of anti-oestrogeentherapie), tenzij bij een stabiele dosis of uit behandeling gedurende ≥ 8 weken voorafgaand aan de screening en geen geplande medicatie of dosisaanpassing tijdens het onderzoek.
- b. Statines en/of ezetimibe, tenzij bij een stabiele dosis of uit behandeling gedurende ten minste 8 weken voorafgaand aan de screening en geen geplande medicatie of dosisaanpassing tijdens het onderzoek.
- c. Lipide of lipoproteïne aferese.
- d. Een ander onderzoeksmiddel dan SLN360 binnen 90 dagen (of 10 halfwaardetijden, welke langer is) voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- e. Oligonucleotide therapie, met inbegrip van antisense oligonucleotiden en siRNA, behalve SLN360, binnen 12 maanden vóór de screening.
- f. Huidig gebruik van hormoonvervangingstherapie, tenzij met een stabiel regimen of uit behandeling gedurende ten minste 8 weken voor de screening en geen geplande aanpassing van het regimen tijdens het onderzoek.
- g. Huidig gebruik van anti-oestrogeen of oestrogeenreceptiemodulator (bv. tamoxifen).

iv. Alcohol en illegale drugs:

- a. Geschiedenis of klinisch bewijs van alcoholmisbruik binnen de 6 maanden voor de screening.
- b. Voorgeschiedenis of klinisch bewijs van illegaal drugsgebruik binnen de 6 maanden voor de screening.

v. Medicijn intolerantie:

- a. Geschiedenis van meervoudige medicijn allergieën of geschiedenis van een allergische reactie op een oligonucleotide of GalNAc.
- b. Geschiedenis van intolerantie voor (subcutane) injecties of littekens (bv. van chirurgische ingrepen of brandwonden) in huidgebieden waar subcutane doses moeten worden toegediend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-02-2022
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-11-2022
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	EUCTR2020-002471-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04606602
CCMO	NL74573.000.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-01-2023

Datum resultaten gemeld: 26-06-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

03-04-2022