

# Multicenter, open onderzoek naar de effecten van CER-001 op plaquevolume bij patienten met homozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 11-11-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de effecten van CER-001 \* toegediend via intraveneuze infusie \* op de vorming van plaque in de halsslagaders en de afdalende thoracale aorta door middel van 3T-beeldvorming met magnetische resonantie...

|                             |                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                           |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                     |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39438

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MODE

### Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

### Synoniemen aandoening

Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie; verhoogd cholesterol

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Cerenis Therapeutics, S.A.

**Overige ondersteuning:** Cerenis Therapeutics uit Frankrijk

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** CER-001, Familiaire, Homozygoot, Hypercholesterolemie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het % verandering tussen baseline en einde studie in het plaquevolume in de halsslagader.

### Secundaire uitkomstmaten

- \* Evaluatie van 6 maand effectiviteitsdata voor bepaling van verderzetting  
extensiefase
- \* percentage verandering in a.carotis wandvolume
- \* absolute verandering in a.carotis wandvolume
- \* percentage verandering in het gemiddelde van de carotis genormaliseerde  
wandindex
- \* percentage verandering in de maximum dikte van de vaatwand
- \* percentage verandering in de gemiddelde dikte van de vaatwand
- \* percentage verandering in het vaatwandvolume van de thoracale aorta gemeten  
door 3TMRI
- \* percentage verandering in de gemiddelde diameter van de thoracale aorta
- \* absolute verandering in de gemiddelde (diameter)volume van de thoracale aorta
- \* percentage verandering in volume van de carotisplaques (lipid core volume)
- \* absolute verandering in het volume van de carotisplaques (lipid core volume)
- \* percentage verandering van het volume van de calcificaties van de carotiswand
- \* absolute verandering van het volume van de calcificaties van de carotiswand

- \* percentage verandering van carotis intraplaque bloeding
- \* absolute verandering van carotis intraplaque bloeding

Secundaire effectiviteitsmetingen voor de extensiefase houden in:

- % van verandering van baseline tot 12 maanden in de halsslagader wand gemeten door 3TMRI
- % van verandering van 6M tot 12M in de halsslagader wand gemeten door 3TMRI
- algemene percentuele verandering van baseline tot 12 maanden in de halsslagader wand gemeten op 3TMRI
- veiligheidsmonitoring wordt verdergezet gedurende de hele studieduur

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een autosomale dominante stoornis van LDL receptoren.

Absentie of grootschalig disfunctioneren van de LDL receptoren tasten het reguliere proces aan van het circulerende LDL, wat op zijn beurt leidt tot gevaarlijke verhogingen in het totaal cholesterol en LDL-cholesterol.

Effectiviteit van LDL receptor kan variëren van 0% tot 25% van de normale activiteit. De heterozygote vorm van de ziekte komt 1 op de 500 voor. De homozygote variant is meer zeldzaam en komt 1 op de 1 miljoen voor, wereldwijd. Zonder interventie sterven patienten vaak rond hun vroege volwassenheid.

### Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de effecten van CER-001 \* toegediend via intraveneuze infusie \* op de vorming van plaque in de halsslagaders en de afdalende thoracale aorta door middel van 3T-beeldvorming met magnetische resonantie (3TMRI).

Het doel van de extensiefase is het bijkomende voordeel en veiligheid van

langer gebruik (1 jaar = 24 infusen) van CER-001 na te gaan.

## **Onderzoeksopzet**

De studie bestaat uit een screeningperiode waarin tweemaal een 3TMRI zal worden gemaakt. Deze periode kan tot 30 dagen duren.

- De behandelperiode die daarna volgt zal ongeveer 48 weken in beslag nemen bestaande uit 24 visites (elke 2 weken) waarop een infuus met het onderzoeksmiddel wordt gegeven. Tussen de infuusvisites zit 10 tot 18 dagen.
- Er is een controle visite met 3TMRI, 1 tot 3 weken na het 12de infuus en een MRI scan 1 tot 3 weken na het laatste infuus
- Afsluitend is er een controle visite 5 tot 6 weken na de laatste dosering .

Het onderzoek wordt wereldwijd in ongeveer 10 centra uitgevoerd.  
Het betreft een open, niet vergelijkend, onderzoek waarbij patiënten een dosis van 8 mg/kg CER001 toegediend zullen krijgen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De interventie voor alle deelnemers aan de studie bestaat uit 24 maal een infuus van 8 mg/kg, met een interval van 2 weken.

## **Inschatting van belasting en risico**

Tot nu toe hebben 32 gezonde vrijwilligers en meer dan 50 patiënten met acute coronaire syndromen gelijke of hogere doses CER-001 ontvangen zonder klinisch belangrijke bijwerkingen die te maken hadden met het onderzoeksgeneesmiddel. Minder ernstige bijwerkingen zoals hoofdpijn, misselijkheid, braken en buikpijn kunnen redelijkerwijs verwacht worden.

In het nog lopende multi-dose onderzoek hebben sinds 18 juni 2012 al 434 patiënten minstens 1 dosis studiemedicatie ontvangen.  
12 patiënten zijn gestopt met deelname aan het onderzoek omwille van ernstige en minster ernstige bijwerkingen die voorkwamen tijdens of direct na toediening van het infuus met de studiemedicatie. Er was sprake van lokale reacties thv de prikplaats van de infuusnaald en ook reacties op het infuus zelf. Volgende bijwerkingen werden waargenomen: piepende ademhaling, jeukende ogen, gezwollen ogen, gezwollen gezicht, uitslag, het koud hebben, verlaagde lichaamstemperatuur, koud zweet, rillingen, drukkend gevoel op de borst, borstpijn, pijn thv de kaak, verlaagde bloeddruk, verhoogde bloeddruk, vermoeidheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, maagpijn en diarree. Al deze bijwerkingen verdwenen vanzelf of met hulp van de studiearts.

Tijdens het onderzoek zullen de patiënten de volgende procedures ondergaan:

- gesprek over medische voorgeschiedenis (eenmalig)

- lichamelijk onderzoek (2 maal)
- Vitale functies (hartslag, bloeddruk) (24 maal)
- Afname van bloed (25 maal circa 28 ml)
- zwangerschapstest (6 maal)
- 3TMRI (4 maal)
- ECG (2 maal)
- Toediening van onderzoeksmedicatie (24 maal)

Het totale onderzoek voor 1 patient zal ongeveer 516 dagen in beslag nemen.

## Contactpersonen

### Publiek

Cerenis Therapeutics, S.A.

Rue de la Découverte, BP 87519, 265  
LABEGE cedex 31675  
FR

### Wetenschappelijk

Cerenis Therapeutics, S.A.

Rue de la Découverte, BP 87519, 265  
LABEGE cedex 31675  
FR

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

1. Mannen of vrouwen van 12 jaar of ouder
2. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die instemmen met deelname en gebruik maken van een veilige vorm van anticonceptie gedurende de studie. Veilige manieren van anticonceptie voor deze studie zijn gedefinieerd als een barrièremethode gecombineerd met hormonale therapie (implantaten, injecties, orale contraceptie en IUDs) of onthouding.
3. Patient met diagnose homozygote FH gedefinieerd als:  
Genetisch getest en vastgelegd waaruit blijkt dat patient Homozygote FH heeft  
-Of-  
Genetisch getest en vastgelegd waaruit blijkt dat patient Compound Heterozygoot FH heeft met bijbehorende fenotypische criteria als:  
\* Een geschiedenis van LDL-C  $\geq 220$  mg/dL (5.69 mmol/L) in combinatie met maximaal te tolereren lipide-verlagende middelen met  $<15\%$  reactie.  
-EN-  
\* De aanwezigheid van xanthoma tendineum en/of verschijnselen van prematuur coronair vaatlijden of een corneaboog.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Proefpersonen die meer dan 100 kg wegen ten tijde van screening
2. Proefpersonen met recentelijke significante gezondheidsproblemen waaronder problemen met het bloedbeeld, kanker, of problemen met de spijsvertering, maar niet cardiovasculaire aandoening zoals gemanifesteerd als bij inclusion criteria #3.
3. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of plannen hebben zwanger te raken tijdens de studie.
4. Proefpersonen met hematologische, nier- [serum creatinine  $> 2.0$  mg/dL (180  $\mu$ mol/L)], lever- [lever enzymen  $> 2$  maal ULN), metabolisch-, gastro-intestinaal of endocriene dysfunctie naar het oordeel van de onderzoeker.
5. Proefpersoon heeft een contra-indicatie voor MRI scan zoals metaal in het lichaam, implantaten, claustrofobie, allergisch voor contrastvloeistof of zware nierinsufficiëntie.
6. Proefpersoon heeft minder dan 30 dagen voor randomisatie mee gedaan aan een klinische trial, of verwacht aan een trial mee te gaan doen ten tijde van deze studie. De laatste dosering van enig onderzoeksmedicament moet minstens 30 dagen voor de eerste dosering CER-001 ingenomen zijn.
7. Proefpersoon heeft eerder aan deze studie mee gedaan of aan een andere studie met CER-001

# Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 15-04-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 16                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | CER-001      |
| Generieke naam: | nvt          |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-11-2011         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-02-2012         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-03-2012         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-05-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-06-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-10-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-01-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-02-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-05-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-05-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-08-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-08-2013         |
| Soort:              | Amendement         |



## 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  | EUCTR2011-003998-28-NL |
| CCMO     | NL38345.018.11         |