

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek gevolgd door een open-label volgstudie met parallelle groepen ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van twee verschillende behandelingsschema*s van mipomersen bij patiënten met familiale hypercholesterolemie en onvoldoende gecontroleerde Lage-dichtheid Lipoproteïne Cholesterol.

Gepubliceerd: 29-02-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het primaire doel van deze studie is evalueren of mipomersen de atherogene lipiden waarden bij patiënten met ernstige HeFH aanzienlijk verlaagt. HeFH is gedefinieerd als LDL-C waarden gelijk aan of hoger dan 5,18 mmol/L plus de aanwezigheid van hart...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39591

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIPO3801011 studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Familiaire hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme Corporation and its Affiliates

Overige ondersteuning: Genzyme corporation and its Affiliates;USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Familiaire hypercholesterolemie, LDL-C, Mipomersen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De percentage verandering in LDL-C van baseline tot primaire eindpunt tijdstip (PET) bij patiënten met een LDL-C gelijk aan of hoger dan 5.18 mmol/L plus CHZ of LDL-C gelijk aan of hoger dan 7.77 mmol/L (cohort 1).

Secundaire uitkomstmaten

Verandering in percentage in Apo B van baseline tot primaire eindpunt tijdstip (PET) in cohort 1;

verandering in percentage L(p) A van baseline tot PET in cohort 1;

verandering in percentage in LDL-C van baseline tot PET bij patiënten met een LDL-C gelijk aan of hoger dan 4.14 mmol/L, maar lager dan 5.18 mmol/L, plus een diagnose van HeFH, plus CHZ (cohort 2);

verandering in percentage in Apo B van baseline tot PET in cohort 2;

verandering in percentage in L(p) A van baseline tot PET in cohort 2;

lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van mipomersen;

beoordelen van de systemische blootstelling aan mipomersen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypercholesterolemie is een veel voorkomende aandoening die in onbehandelde vorm gekarakteriseerd is door verhoogde LDL-C waarden.

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een autosomale co-dominante vorm van hypercholesterolemie die het gevolg is van een mutatie van de LDL-receptor gen en een klinisch herkenbaar patroon van ernstige hypercholesterolemie en een verhoogd risico van atherosclerose en premature CHZ veroorzaakt.

De verschijnselen van patiënten met heterzygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) kunnen variëren van licht verhoogd cholesterol tot ernstige hypercholesterolemie (met mediane onbehandelde LDL-C waarden van 7.8 mmol / L). Jongvolwassenen van 20 tot 29 jaar met HeFH hebben een 100-voudig verhoogd risico op fataliteit als gevolg van een myocardinfarct (MI) in vergelijking met mensen met normale cholesterol waarden.

Momenteel zijn er vijf klassen van goedgekeurde therapeutische middelen voor de behandeling van hyperlipidemie, die allemaal oraal worden toegediend. Dit zijn statines, galzuurbindende middelen, niacine, fibraten en ezetimibe. Om een optimale klinische behandeling in de reductie van LDL-C bij patiënten met ernstige primaire hypercholesterolemie mogelijk te maken zijn agressieve combinatietherapien vaak nodig. Drievoudige behandeling met maximaal getolereerde statines, ezetimibe, en een galzuurbindend middel wordt vaak toegepast bij refractaire patiënten of bij patiënten met zeer hoge LDL-C waarden. Ondanks de aanbevelingen voor agressieve behandeling in deze patiëntenpopulatie, zijn tal van hoog-risico patiënten onvoldoende behandeld.

Genzyme heeft ervoor gekozen om mipomersen te ontwikkelen als een adjuvans bij andere lipide-verlagende medicatie bij patiënten met ernstig verhoogde LDL-C waarden en een hoog risico voor CHZ.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is evalueren of mipomersen de atherogene lipiden waarden bij patiënten met ernstige HeFH aanzienlijk verlaagt. HeFH is gedefinieerd als LDL-C waarden gelijk aan of hoger dan 5,18 mmol/L plus de

aanwezigheid van hart-en vaatziekten/risico-equivalenten of LDL-C waarden gelijk aan of hoger dan 7,77 mmol/L, ongeacht de aanwezigheid van hart-en vaatziekten/risico-equivalenten vergeleken met placebo. Twee verschillende mipomersen doseringsschema's zullen worden bestudeerd: subcutaan (SC) mipomersen 200 mg eenmaal per week versus placebo, en SC mipomersen 70 mg driemaal per week versus placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallelle groep studie. Na een 4 weken durende screeningperiode, waarin de patiënten zullen worden geëvalueerd voor inclusie in het onderzoek, zullen alle geschikte patiënten binnen elke cohort worden gestratificeerd op basis van de geografische regio, en gerandomiseerd in een verhouding 1:1 naar regime A (SC mipomersen 200 mg of placebo eenmaal per week) of regime B (SC mipomersen 70 mg of placebo driemaal per week). De patiënten zullen dan gestratificeerd worden volgens geslacht en statinegebruik binnen elke regimegroep, en worden gerandomiseerd in een verhouding 2:1 om ofwel mipomersen ofwel de placebo te krijgen.

Alle geschikte patiënten zullen deelnemen aan een 60 weken durende blinde behandelingsfase, waarin het onderzoeksproduct (mipomersen of placebo) SC zal worden toegediend en de patiënten maandelijkse evaluaties zullen ondergaan. Gedurende de eerste 8 weken van het onderzoek zullen de patiënten een aangepast doseringsregime van het onderzoeksproduct (mipomersen of placebo) krijgen; de patiënten zullen het regime met de doeldosis beginnen in week 9. Voor regime A zal het aangepaste doseringsregime 200 mg mipomersen of placebo zijn, eenmaal om de twee weken SC toegediend, en voor doseringsregime B zal het aangepaste doseringsregime 70 mg mipomersen of placebo zijn, om de twee weken driemaal in de week SC toegediend

Evaluatie van het primaire eindpunt voor doeltreffendheid zal 7 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct zijn. Dit primaire eindpunt tijdstip (PET) zal worden gevolgd door 26 weken durende open label extensie studie die op zijn beurt gevolgd wordt door een 24 weken durende follow-up periode om de veiligheid op te volgen, waarin aan alle patiënten, inclusief de patiënten die voortijdig stoppen en die ≥ 1 dosis van het onderzoeksproduct (mipomersen of placebo) hebben gekregen, zal worden gevraagd om 3 bezoeken na behandeling op specifieke tijdstippen af te leggen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie bestaat uit: mipomersen 200 mg eenmaal per week, mipomersen 70 mg drie keer per week of placebo.

Inschatting van belasting en risico

De studie bestaat uit 140 weken verdeeld over vier perioden: 1) screening periode van 4 weken en 1 screenings visite; 2) geblindeerd behandelfase van 60 weken en 15 visites; 3) open label extensie studie van 26 weken en 5 visites; 4) een follow-up periode van twee bezoeken gedurende 24 weken. Gedurende het onderzoek wordt bij elke visite nuchter bloed afgenomen, urine testen gedaan en de vitale functies gemeten. Lichamelijk onderzoek zal tijdens de helft van de visites worden uitgevoerd. Tijdens 4 visites zal een MRI of CT scan van de lever worden gemaakt.

Mipomersen remt een moleculair doelwit dat moeilijk toegankelijk is voor de huidige traditionele medicijnen en heeft dan ook het potentieel een effectief lipide-verlagend middel te zijn. Het werkingsmechanisme van mipomersen verschilt van dat van de statines, daarom wordt verondersteld dat mipomersen een additief effect hebben wanneer gelijktijdig toegediend met statines en andere erkende lipidenverlagende therapieën. In patiënten met mutaties in het LDL-receptor gen, zoals FH, heeft mipomersen het potentieel lipide waarde sterker te verlagen dan welke waargenomen voor statines.

Tot 31 augustus 2010 zijn ongeveer 800 personen blootgesteld aan ten minste 1 dosis van mipomersen in klinische studies, waarbij ongeveer 100 patiënten ten minste 1 jaar aan mipomersen zijn blootgesteld. De meest voorkomende bijwerkingen in deze studies waren injectie locatie reacties, griepachtige symptomen, en serum transaminase verhogingen. Tot 30 november 2011, zijn in totaal 119 ernstige bijwerkingen opgetreden in klinische studies bij 83 patiënten. Zeventien (17) van deze gebeurtenissen werden mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan mipomersen (angina pectoris bij 4 patiënten, verhoogde alanine aminotransferase bij 3 patiënten en coronaire restenose, acuut myocardiinfarct, koorts, gal koliek, acuut leverfalen, hepatische steatose, appendicitis, cerebrovasculair accident en hypertensie elk bij 1 patient). Zoals bij elke experimenteel middel, kunnen er onbekende bijwerkingen optreden wanneer het geneesmiddel alleen of in combinatie met andere medicijnen wordt ingenomen. Het effect van mipomersen op de zwangerschap is momenteel nog onbekend

Contactpersonen

Publiek

Genzyme Corporation and its Affiliates

Kendall Street 500
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Genzyme Corporation and its Affiliates

Kendall Street 500
Cambridge MA 02142
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) De patient is wel willend en in staat om toestemmingsverklaring te ondertekenen.
- 2) De patient is een man of een vrouw van 18 jaar of ouder.
- 3) Een nuchtere LDL-C gelijk aan of hoger dan 7.77 mmol/L, ongeacht de aanwezigheid van CHZ/risico equivalenten.
of een nuchtere LDL-C gelijk aan of hoger dan 5.18 mmol/L plus tenminste 1 van het volgende: a) Gedocumenteerde CHZ, of b) cardiovasculaire risico equivalenten;
of nuchtere LDL-C gelijk aan of hoger dan 4.14 mmol/L maar lager dan 5.18 mmol/L, plus de diagnose HeFe (volgens Simon Broome Register, US MedPed, of de Dutch Lipid Clinic Network Criteria) plus tenminste 1 van het volgende: a) Gedocumenteerde CHZ, of b) cardiovasculaire risico equivalenten.
- 4) Patienten moeten tenminste 12 weken voor de screening een stabiele, maximaal tolereerbare, lipide verlagende behandeling hebben en verwacht wordt dat de patient deze behandeling houdt tot aan het voltooien van de primaire doeltreffendheidseindpunt. De stabiele, maximaal tolereerbare, lipide verlagende behandeling is gedefinieerd als: a) een statine met een dosering boven 0. Als de statine dosering gelijk is aan 0, moet de patient tenminste 1 medicijn van een andere klasse van hypolipidemische agenten gebruiken. Behandeling met visolie moet samengaan met de behandeling met een ander hypolipidemische middel. b) Een stabiel vetarm dieet.
- 5) De patient moet een body mass index gelijk aan of lager dan 40 kg/m² hebben met daarbij

een stabiel gewicht (± 4 kg) langer dan 6 weken voorafgaand aan de screening.

6) De patient moet ten tijde van de Screening nuchtere triglyceride (TG) waarden boven 3.95 mmol/L hebben.

7) Als sexueel actief: a) Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven; moeten of chirurgische sterilisatie hebben ondergaan, post-menopausaal zijn, patiënt of partner voldoet aan een acceptabele en zeer effectieve anticonceptie gedurende 4 weken voorafgaand aan de screening, en is bereid om compliant te blijven tijdens en gedurende 24 weken na de laatste studie medicatie dosering. b) Mannen moeten ofwel chirurgisch steriel zijn of een patiënt of partner is bereid een aanvaardbaar en zeer effectief anticonceptiemethode te gebruiken tijdens en gedurende 24 weken na de laatste studie medicatie dosering.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) De patient heeft binnen 24 weken voor de screening een myocardinfarct, percutane transluminale coronaire interventie, coronaire bypassoperatie, cerebrovasculair accident, instabiele angina pectoris of acuut coronair syndroom gehad.
- 2) De patiënt heeft binnen 6 maanden voor de screening een klinisch significante aritmie dat te allen tijde ongecontroleerd werd geacht gehad, of is binnen 6 maanden voor de screening gestart met of veranderd van dosering van medicijnen voor een aritmie.
- 3) Type 1 diabetes, of als er sprake is van Type 2 diabetes, geglyceerd hemoglobine A (HbA1c) hoger dan 8% bij screening.
- 4) Klinisch significante leverziekten (bijvoorbeeld een geschiedenis van bevestigde non-alcoholische steatohepatitis, nier ziekten, of het syndroom van Gilbert).
- 5) Aferese binnen 3 maanden na screening of aferese behandeling tijdens de behandeling fase.
- 6) ALT en/of AST waarden gelijk aan of hoger dan 1.5 x de bovengrens van normaal.
- 7) Serum creatinine boven 8.8 $\mu\text{mol/L}$ boven de bovengrens van normaal bij vrouwen en boven 17.7 $\mu\text{mol/L}$ boven de bovengrens van normaal bij mannen.
- 8) Proteinuria (>1000 mg protein/g creatinine in spot urine) bevestigd met een retest.
- 9) Totale bilirubine hoger dan 1.2 x de bovengrens van normaal.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-11-2011
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2014
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	EUCTR2011-001480-42-NL
CCMO	NL38572.000.11