

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multi-center, cross-overonderzoek naar rosuvastatine bij kinderen en adolescenten (leeftijd van 6 tot 18 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Gepubliceerd: 05-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het beoordelen van de werkzaamheid van rosuvastatine 20 mg op 'low-density lipoprotein'-cholesterol (LDL-C) vergeleken met placebo na een behandeling van 6 weken bij pediatrische patiënten met HoFH.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lipidenmetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41938

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROS304

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

hypercholesterolemie, Stofwisseling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LDL-C, Placebo, Rosuvastatine, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

LDL-C na 6 weken behandeling met rosuvastatine 20 mg of placebo

Secundaire uitkomstmaten

- LDL-C na 6 weken behandeling met rosuvastatine 20 mg of placebo bij patiënten die niet worden behandeld met aferese
- 'High-density lipoprotein'-cholesterol (HDL-C), totale cholesterol (TC), triglyceride (TG), niet-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, niet-HDL-C/HDL-C, apolipoproteïne-B (ApoB), ApoB/apolipoproteïne-A1 (ApoA1) en ApoA1 na een behandeling van 6 weken met rosuvastatine 20 mg of placebo
- Verandering in LDL-C vanaf het einde van de placeboperiode tot 6, 12 en 18 weken behandeling met rosuvastatine 20 mg
- Dalconcentratie rosuvastatine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Homozygote Familiare Hypercholesterolemie
Homozygote Familiare Hypercholesterolemie is een erfelijke aandoening, meestal veroorzaakt door mutaties in het low-density lipoproteïne (LDL) receptor gen. De mutaties betekenen dat de LDL receptoren niet goed werken waardoor hoog cholesterolgehalte in het bloed ontstaat . Het begin van alle vormen van

atherosclerotische cardiovasculaire ziekte kan ook worden versneld. De prevalentie van HoFH is zeer zeldzaam, in ongeveer 1 op een miljoen mensen wereldwijd. Op dit moment is er geen geneesmiddel dat is goedgekeurd voor de behandeling van HoFH bij pediatrische patiënten.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de werkzaamheid van rosuvastatine 20 mg op 'low-density lipoprotein'-cholesterol (LDL-C) vergeleken met placebo na een behandeling van 6 weken bij pediatrische patiënten met HoFH.

Onderzoeksopzet

D3561C00004 is een gerandomiseerd dubbelblind cross-overonderzoek naar rosuvastatine 20 mg eenmaal daags (QD) in vergelijking met placebo QD bij kinderen en adolescenten (leeftijd van 6 tot 18 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

Het doel van dit onderzoek is om ongeveer 25 patiënten in te schrijven zodat ongeveer 20 patiënten het onderzoek zullen voltooien.

Om in aanmerking te komen voor het onderzoek moeten patiënten tijdens de screening (Bezoek 1) voldoen aan alle inclusiecriteria en mogen ze aan geen van de exclusiecriteria voldoen. Zodra opnieuw is bevestigd dat zij in aanmerking komen (Bezoek 2), stoppen de patiënten met alle lipidenverlagende geneesmiddelen, met uitzondering van ezetimibe, en krijgen zij 10 mg rosuvastatine QD toegediend in een 4 weken durende dieetvoorbereidingsfase. Patiënten die al op 20mg of meer rosuvastatine staan zullen 20mg rosuvastatine krijgen in de Lead-in fase. Patiënten die aan het onderzoek deelnemen en worden behandeld met ezetimibe zal worden toegestaan het geneesmiddel gedurende het onderzoek te blijven gebruiken. De ezetimibedosering dient stabiel te blijven vanaf de start van de voorbereidingsfase (Bezoek 2) tot aan het einde van de fase waarin het behoud van de werkzaamheid wordt gevolgd.

Aan het einde van de voorbereidingsfase van rosuvastatine. (Bezoek 3), zullen de patiënten in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar een van twee behandelingsgroepen: A of B. Behandelingsgroep A bestaat uit een behandeling van 6 weken met rosuvastatine 20 mg QD, gevolgd door 6 weken placebo QD. Behandelingsgroep B bestaat uit 6 weken placebo QD, gevolgd door 6 weken behandeling met rosuvastatine 20 mg QD.

Patiënten die aan het onderzoek deelnemen en 10 mg of meer rosuvastatine nemen en van wie het stopzetten van enige lipideverlagende medicatie niet nodig is, zullen gevraagd worden om de dieetvoorbereiding te beginnen bij het screeningsbezoek. Als het in aanmerking komen opnieuw bevestigd is bij het tweede bezoek, zal het deze patiënten toegestaan zijn om af te zien van de

voorbereidingsfase van het onderzoek en direct door te gaan naar de gerandomiseerde, cross-overfase van het onderzoek.

Aan het einde van elke periode van 6 weken in de cross-overfase (Bezoek 4 en Bezoek 5) zullen bloedmonsters worden afgenomen. De gerandomiseerde cross-overfase zal worden gevolgd door een fase van 12 weken waarin het behoud van de werkzaamheid wordt gecontroleerd en waarin alle patiënten rosuvastatine 20 mg QD ontvangen. Na 6 weken van de fase waarin het behoud van de werkzaamheid wordt gevolgd (Bezoek 6) en aan het einde van de 12 weken fase waarin het behoud van de werkzaamheid wordt gevolgd (Bezoek 7) zullen bloedmonsters worden afgenomen.

Bloedafname bij patiënten die aferese ondergaan, vindt idealiter minimaal 7 dagen na de laatste aferese plaats. Doordat na aferese de LDL-C-niveaus snel veranderen, is het zeer belangrijk om de bloedmonsters die tijdens de 2 cross-overperiodes (en gedurende de fase waarin het behoud van de werkzaamheid wordt gevolgd) worden afgenomen, te plannen op hetzelfde aantal dagen na de laatste aferese en op hetzelfde tijdstip van de dag ten opzichte van de laatste aferese. Als patiënten aferesebehandelingen ondergaan volgens een regelmatig schema, bijv. elke 1 of 2 weken, moeten bloedmonsters worden afgenomen in samenhang met en voorafgaand aan (niet na) de aferese.

Na de fase waarin het behoud van de werkzaamheid wordt gevolgd, kunnen patiënten de behandeling voortzetten in een afzonderlijk lange termijn uitbreidingsonderzoek, waarvan wordt verwacht dat deze tot in 2016 doorloopt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aan het einde van de voorbereidingsfase van rosuvastatine (Bezoek 3), zullen de patiënten in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar een van twee behandelingsgroepen: A of B. Behandelingsgroep A bestaat uit een behandeling van 6 weken met rosuvastatine 20 mg QD, gevolgd door 6 weken placebo QD. Behandelingsgroep B bestaat uit 6 weken placebo QD, gevolgd door 6 weken behandeling met rosuvastatine 20 mg QD.

Inschatting van belasting en risico

Omschrijving en inschatting van belasting en risico voor de proefpersoon:

- Het lezen en ondertekenen van de toestemmingsverklaring en het toestemmingsformulier
- Het bezoeken van het ziekenhuis op vastgestelde tijdstippen
- Het niet innemen van bepaalde medicatie tijdens de studie (bv. voorgeschreven medicatie)
- Vasten (niet eten en drinken, behalve water) voor tenminste 12 uur voor iedere visite
- Het volgen van de vastgestelde studieprocedures
- Regelmatige bloedafnames

Mogelijke bijwerkingen van de studiemedicatie:

Vaak voorkomende (*1/100, < 1/10) hoofdpijn, spierpijn, asthenie, constipatie, duizeligheid, misselijkheid, buikpijn, diabetes mellitus *.

Minder vaak (*1/1000, < 1/100) Pruritus, huiduitslag en urticaria.

Zeldzaam (*1/10000, < 1/1000) myopathie (inclusief myositis), overgevoelighedsreacties (met inbegrip van angio-oedeem), rhabdomyolyse, pancreatitis.

Risico's van de studieprocedures:

- Bloedafnames: zwakte, ontsteking van de ader, pijn, blauwe plekken of bloedingen op de plaats van de punctie. Er is een kleine kans op infectie
- ECG: huidirritatie

Om ervoor te zorgen dat de mogelijke bijwerkingen zo snel als mogelijk worden gediagnosticeerd door de arts, wordt gevraagd elke spierpijn of zwakte die het kind ervaart tijdens de behandeling te melden. Vooral als het kind zich onwel voelt, koorts heeft of roodachtige bruine urine heeft.

De patiënt kan, al dan niet, profiteren van deelname aan deze studie, maar informatie die uit dit onderzoek voort komt kan van toegevoegde waarde voor de medische kennis op dit gebied en kan zorgen voor een betere behandeling voor mensen in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Pepparedsleden 1
Mölndal 431 83
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Pepparedsleden 1
Mölndal 431 83
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie criteria:

1. Schriftelijke toestemming van een ouder /beide ouders of voogd en verklaring van instemming van het kind of adolescent (indien nodig door institutionele Review Board [IRB] of onafhankelijk ethisch commissie (METC) volgens plaatselijke voorschriften en richtlijnen), voordat enige studie-gerelateerde procedures kunnen worden uitgevoerd. Vastleggen van de communicatie tussen de onderzoeker, patiënt/voogd en kind/adolescent om begrip en compliance aan de eisen van de studie;
2. Mannelijke en vrouwelijke kinderen en adolescenten (leeftijd van 6 tot < 18 jaar) met ten minste 1 van de volgende criteria:
 - * Documentatie van genetische test die een bevestiging geeft van 2 gemuteerde allelen van ofwel de LDL-receptor gene locus, ApoB of PCSK9; en/of
 - * Gedocumenteerde onbehandelde LDL-C > 500 mg/dL (12.9 mmol/L) en triglyceriden (TG) < 400 mg/dL (4,5 mmol/L) en ten minste 1 van de volgende criteria:
 - o Tendineuze en/of cutane Xanthomen vóór de leeftijd van 10 jaar; of
 - o documentatie van HeFH in beide ouders door:
 - * Genetisch en/of
 - * Klinische criteria
3. Negatieve zwangerschapstest (b-menselijke choriongonadotrofine analyse) voorafgaand aan de baseline bij vruchtbare vrouwen:
 - * vruchtbare vrouwelijke patiënten moeten voldoen aan een anticonceptie methode (onthouding, chemische of mechanische) tijdens de studie en 3 maanden na de laatste dosis;
 - * Mannelijke patiënten moeten verwekken van een kind voorkomen (inclusief spermadonatie) tijdens de studie en tot 3 maanden na de laatste dosis; en
4. Bereid zijn om alle studie procedures inclusief naleving van dieetrichtlijnen, studiebezoeken, bloed afnemen, en naleving van studie behandeling regimes.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria

1. Geschiedenis van statine-gerelateerde myopathie of ernstige overgevoeligheidsreactie voor andere HMG-CoA reductase remmers (statines), inclusief Rosuvastatine, bij Bezoek 1;
2. Nuchter serum glucose van $> 9,99$ mmol/L (180 mg/dL) of geglycosyleerde hemoglobine $> 9\%$ op bezoek 1 of patiënten met een geschiedenis van diabetische ketoacidose binnen het afgelopen jaar;
3. Ongecontroleerde hypothyreoïdie gedefinieerd als schildklier stimulerend hormoon (TSH) $> 1,5$ keer de bovengrens van normaal (ULN) op bezoek 1 of patiënten wiens schildklier vervangende therapie is geïnitieerd of gewijzigd binnen de laatste 3 maanden vóór Bezoek 2;
4. Huidige actieve leverziekte of hepatische dysfunctie (behalve een bevestigde diagnose van de ziekte van Gilbert), gedefinieerd als ALT of AST stijging van 2 keer de ULN voor elke leeftijd, of bilirubine stijging van 1,5 keer de ULN voor elke leeftijd op Bezoek 1;
5. Serum CK ≥ 3 keer ULN (tenzij verklaard door fysieke inspanning) op Bezoek 1. Als CK ≥ 3 keer ULN is bepaald, maar deze kan verklaard worden door fysieke inspanning, dan kan de her-test worden uitgevoerd op Bezoek 2;
6. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid volgens Schwartz formule < 50 mL/min bij Bezoek 1;
7. Een ≥ 2 + Proteïnurie op urine teststrook (dipstick) op Bezoek 1;
8. Stage 2 hypertensie (systolische en/of diastolische bloeddruk groter dan 5 mmHg boven de 99e percentiel voor leeftijd, geslacht, en lengte) op Bezoek 1;
9. Voorgeschiedenis van solide orgaantransplantatie op Bezoek 1;
10. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van de studie (dit geldt voor zowel AstraZeneca personeel en vertegenwoordigers en/of het personeel van de studie site);
11. Eerdere randomisatie in de huidige studie;
12. Deelname aan een klinische studie waar een geneesmiddel werd ingenomen gedurende de laatste 30 dagen vóór de Bezoek 2 van de huidige studie;
13. Een klinisch significante acute ziekte binnen 2 weken vóór het begin van de studie (Bezoek 1);
14. Eventuele klinisch significante afwijkingen in klinische chemie, hematologie, of urine analyse resultaten, zoalsbeoordeld door de onderzoeker;
15. Een contra-indicatie van de volgende opties: een gedetailleerde medische en medicatie voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek met inbegrip van vitale functies, bloed chemie, hematologie, stollingsfactoren en urine analyse;
16. Duidelijke of vermoedelijke persoonlijke voorgeschiedenis of familiale voorgeschiedenis van klinisch significante bijwerkingen (ADR's), of overgevoeligheid voor medicatie met een vergelijkbare chemische structuur aan Rosuvastatine evenals andere statines;
17. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van gastro-intestinale, hepatische of renale ziektes of andere aandoeningen die bekend staan te interfereren met absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van de medicatie;
18. Behandeling in de afgelopen 3 maanden met elke medicatie die bekend is om zijn potentieel voor levertoxiciteit (bijvoorbeeld halothaan);
19. Klinische beoordeling van de onderzoeker dat de patiënt geen deel zou moeten uitmaken van de studie;

- 20. Patiënten met een gewicht van < 20 kg (44 lbs);
- 21. Zwangerschap of vrouwen die borstvoeding geven; of
- 22. Patiënten die van plan zijn om te beginnen met aferese gedurende de studieperiode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-11-2014
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Crestor
Generieke naam:	Rosuvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-000972-24-NL
CCMO	NL49434.018.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-06-2015

Totaal aantal deelnemers: 4