

Een open-label, proof-of-concept onderzoek met één enkele groep ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van enkelvoudige en meervoudige doses REGN1500 bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 17-05-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Zie deel 1.2 van het protocol, *Overwegingen*

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43236

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid/werkzaamheid studie bij patiënten met erfelijk hoog cholesterol

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

erfelijk abnormaal hoog cholesterolniveau, homozygote familiale hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Regeneron Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, hoog cholesterol, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek is de procentuele verandering in LDL-C vanaf de baseline (week 0) tot week 4.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- De procentuele en absolute verandering in LDL-C van week 2 tot week 4.
- * Het percentage en de absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in LDL C in een bepaalde periode in de periode van het hoofdonderzoek.
- * Het percentage en de absolute verandering in LDL-C van de uitgangswaarde tot elk gepland bezoek na het bezoek voor de uitgangswaarde tot maximaal week 38, en week 42, 46, 50, 54, 58 en vervolgens elke 24 weken in de OLE-periode.
- * De absolute verandering in LDL-C van de uitgangswaarde (week 0) tot week 4.
- * Het percentage en de absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in Apo B, non-HDL-C, totaal-C en Lp(a) in een bepaalde periode in de periode van het hoofdonderzoek,
- * Het percentage en de absolute verandering in Apo B, non-HDL-C, totaal-C en

Lp(a) van de uitgangswaarde tot elk gepland bezoek na het bezoek voor de uitgangswaarde, op basis van het schema van het speciale lipidenpanel in de OLE-periode.

* Het gedeelte van de patiënten met een verlaging in LDL-C van *15% ten opzichte van de uitgangswaarde in zowel de periode van het hoofdonderzoek als de OLE-periode.

* Het gedeelte van de patiënten met een verlaging in LDL-C van *30% ten opzichte van de uitgangswaarde in zowel de periode van het hoofdonderzoek als de OLE-periode.

* Het percentage en de absolute verandering in HDL-C, triglyceriden en Apo A-1 in een bepaalde periode in de periode van het hoofdonderzoek.

* Het percentage en de absolute verandering in HDL-C, triglyceriden en Apo A-1 van de uitgangswaarde tot elk gepland bezoek na het bezoek voor de uitgangswaarde, op basis van het schema van het speciale lipidenpanel in de OLE-periode.

* Het percentage en de absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in Apo CIII in een bepaalde periode in de periode van het hoofdonderzoek.

* Het percentage en de absolute verandering in Apo CIII van de uitgangswaarde tot elk gepland bezoek na het bezoek voor de uitgangswaarde, op basis van het schema van het speciale lipidenpanel in de OLE-periode.

· De incidentie en ernst van bijwerkingen die tijdens de behandeling opkomen (treatment-emergent adverse events, TEAE) vanaf de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tot aan het einde van het onderzoek of het laatste bezoek bij patiënten die met REGN1500 worden behandeld.

- Serumconcentratie van REGN1500 in de loop van de tijd en andere

FK-parameters.

- Aanwezigheid en titer van anti-REGN1500-antilichamen na verloop van tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie deel 1.1 van het protocol, *Inleiding*

Doel van het onderzoek

Zie deel 1.2 van het protocol, *Overwegingen*

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Dit is een open-label onderzoek met één enkele groep bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). Het onderzoek bestaat uit 6 perioden: een inloop (voor patiënten bij wie de achtergrond-lipidemodificerende therapie (LMT) voorafgaand aan de screening niet stabiel is geweest, of die binnen 4 weken vóór de screening lipideaferese hebben ondergaan), screening, een open-label behandelperiode van het hoofdonderzoek, een observatieperiode, een open-label verlengings (OLE) -behandelperiode en een OLE-opvolgingsperiode.

Inloop:

Patiënten bij wie de achtergrond-medische LMT gedurende ten minste 4 weken (6 weken voor fibraten) voorafgaand aan het screeningsbezoek (week -2) niet stabiel is geweest, of die binnen 4 weken vóór het screeningsbezoek (week -2) lipideaferese hebben ondergaan, zullen beginnen met een inlooperperiode (4 weken voor het stabiliseren van LMT anders dan fibraten; 6 weken voor het stabiliseren van fibraattherapie en 4 weken voor het uitwassen van lipideaferesetherapie).

Screening:

Patiënten die gedurende ten minste 4 weken (6 weken voor fibraten) vóór het screeningsbezoek (week -2) op een stabiele achtergrond-medische LMT waren, of die binnen 4 weken vóór het screeningsbezoek (week -2) geen lipideaferese hebben ondergaan, zullen direct beginnen met een 2 weken durende

screeningsperiode. Achtergrond- (stabiel) lomitapide is toegestaan, met goedkeuring door de sponsor vóór de inschrijving, bij maximaal 4 patiënten. Herscreening van patiënten kan van geval tot geval worden toegestaan, na een volledige beoordeling en goedkeuring door de medische monitor van het onderzoek. Aan patiënten bij wie is bepaald dat ze in aanmerking komen voor herscreening moet opnieuw toestemming worden gevraagd en ze moeten alle evaluaties van de screening ondergaan.

Open-label behandeling van het hoofdonderzoek:

Patiënten die voldoen aan alle criteria voor deelname en geen van de exclusiecriteria zullen worden ingeschreven voor het ontvangen van een enkelvoudige open-label dosis REGN1500 bij 15 mg/kg IV in week 2 (dag 15).

Observatieperiode:

Patiënten zullen gedurende een periode van 24 weken (tot en met week 26 [dag 183]) na de laatste dosis onderzoeksmiddel in de periode van het hoofdonderzoek, worden gevolgd

Open-label behandelperiode van de verlenging:

Patiënten die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor de OLE zullen worden ingeschreven voor verdere behandeling. De OLE-periode zal ongeveer 4 jaar duren, vanaf week 26 (dag 183) tot en met week 214 (dag 1493). Geschat wordt dat deze periode zal duren totdat REGN1500 commercieel verkrijgbaar is, of totdat het programma wordt beëindigd, wat zich ook maar het eerste voordoet. Patiënten die nog steeds voldoen aan de geschiktheidscriteria zullen 4 wekelijkse subcutane (SC) doses van 300 mg REGN1500 krijgen, te beginnen in week 26 (dag 183). Ze krijgen vervolgens een intraveneuze (IV) dosis van 20 mg/kg REGN1500 in week 38 (dag 267). Beginnend in week 58 (dag 407) krijgen patiënten elke 12 weken, tot en met week 178 (dag 1247) een IV dosis van 20 mg/kg REGN1500.

Opvolgingsperiode van de open-label verlenging:

Patiënten zullen gedurende een periode van 24 weken (tot en met week 214 [dag 149]) na de laatste dosis onderzoeksmiddel in de OLE-behandelperiode, worden gevolgd.

Duur van het onderzoek:

De maximale duur van het hoofdonderzoek per patiënt bedraagt ongeveer 34 weken (ongeveer 8,5 maand): maximaal 8 weken voor de inloop/screening, 2 weken voor de open-label behandelperiode en 24 weken opvolging in de observatieperiode. De geplande duur van de OLE bedraagt maximaal een bijkomende 4 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het hoofdgedeelte van het onderzoek zullen geschikte patiënten worden ingeschreven

voor het krijgen van een enkelvoudige open-label dosis REGN1500 bij 15 mg/kg IV in week 2 (dag 15). In het OLE-gedeelte van het onderzoek krijgen patiënten open-label REGN1500 in alle volgende schema's: > REGN1500 bij 300 mg SC eenmaal per week gedurende 4 weken, te beginnen in week 26 (dag 183). > REGN1500 bij 20 mg/kg IV in week 38 (dag 267). > REGN1500 bij 20 mg/kg IV elke 12 weken vanaf week 58 (dag 407) tot en met week 178 (dag 1247)

Inschatting van belasting en risico

Zie pagina 869 van IMPD, *Afweging risico's en voordelen*.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
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. Mannen en vrouwen *18 jaar oud ten tijde van het screeningbezoek
2. Diagnose van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)
3. Bereid zijn om consistent dieet te handhaven gedurende het onderzoek

Voor een volledige lijst van inclusiecriteria, zie het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Achtergrond-lipidemodificerende therapie (LMT) die niet stabiel is geweest gedurende ten minste 4 weken (6 weken voor fibraten) voorafgaand aan het screeningsbezoek
2. Lipide-aferese hebben ondergaan binnen 4 weken voor het screeningbezoek
3. Gebruik van een ander onderzoeksmiddel of -therapie binnen 30 dagen of ten minste 5 halfwaardetijden (wat er ook maar langer is) vóór het screeningsbezoek
4. Eerdere deelname aan enig klinisch onderzoek naar REGN1500

Voor een volledige lijst van exclusiecriteria, zie het protocol

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:	17-10-2016
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: evinacumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2018
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	EUCTR2016-000411-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02265952
CCMO	NL57302.018.16