

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek met een open-label extensiefase naar ISIS 304801 subcutaan toegediend aan patiënten met familiale partiële lipodystrofie

Gepubliceerd: 15-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstellingen: Het evalueren van de werkzaamheid van volanesorsen op het verminderen van de ernst van metabolische ontregeling bij patiënten met FPL met hypertriglyceridemie en ongecontroleerde diabetes. Secundaire doelstellingen: Het...

|                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO               |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt               |
| <b>Type aandoening</b>      | Lipidenmetabolismestoornissen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44784

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ISIS CS17 / BROADEN

### Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

### Synoniemen aandoening

Familiaire Partiële Lipodystrofie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** IONIS Pharmaceuticals Inc.

**Overige ondersteuning:** IONIS Pharmaceuticals Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** apoC-III, Familiaire Partiële Lipodystrofie, volanesorsen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De effect van volanesorsen vergeleken met placebo wat betreft het veranderingspercentage ten opzichte van de basislijn in nuchtere TG-gehalten na 3 maanden.

### Secundaire uitkomstmaten

\_Verandering ten opzichte van de basislijn in leversteatose (zoals beoordeeld aan de hand van hepatische vetfractie met beeldvorming met magnetische resonantie [MRI])

\_Verandering ten opzichte van de basislijn in hemoglobine A1c (HbA1c)

\_ Een samengesteld eindpunt op Maand 6 voor een percentage patienten die het volgende bereiken

- a. \* 40% reductie in nuchtere TG-waarde, en
- b. \* 30% reductie in hepatische vetfractiepercentage

\_ Verandering in de door de patiënt gerapporteerde resultaten ( (PRO):

- o ziekte belasting score
- o Patient gerapporteerde oijn
- o Patient gerapporteerde honger
- o kwaliteit van Leven

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Familiaire Partiële Lipodystrofie (FPL) is een zeldzame genetische ziekte die gekarakteriseerd wordt door verlies van vetweefsel wat kan leiden tot vetafzetting in de lever en spieren en tot de ontwikkeling van insuline-resistentie, diabetes en vettige-leverziekte.

Patiënten met FPL hebben hoge aantallen vet, triglyceriden genaamd in hun bloed, wat kan leiden tot verscheidene medische aandoeningen zoals pancreatitis. Huidige behandelingen omvatten veranderingen in de leefstijl, door middel van het reduceren van de calorie-inname en het verhogen van het activiteitsniveau. Meer traditionele therapieën die gebruikt worden om ernstige insuline-resistentie en/of hoge TG niveaus te behandelen, blijken niet erg effectief te zijn voor patiënten met FPL. Verder heeft patiënten met FPL een grotere kans om ook de diagnose diabetes te krijgen.

Volanesorsen is ontwikkeld om de hoeveelheid apolipoproteïne C-III (apoC-III, een proteïne in het bloed) te verlagen. Het verlagen van de hoeveelheid apoC-III in het bloed, kan ook de hoeveelheid triglyceriden (TG) verlagen. Door het verlagen van de apoC-III en TG spiegels in het bloed, kan volanesorsen het metabolische profiel van patiënten met FPL verbeteren en kan het risico op acute pancreatitis verlagen. Bijkomend, het verminderen van de hoeveelheid apoC-II kan de insuline-gevoeligheid verbeteren en mogelijk leiden tot een reductie van diabetes-geassocieerde complicaties.

## Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Het evalueren van de werkzaamheid van volanesorsen op het verminderen van de ernst van metabolische ontregeling bij patiënten met FPL met hypertriglyceridemie en ongecontroleerde diabetes.

Secundaire doelstellingen:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van volanesorsen bij patiënten met FPL.

Het verder evalueren van de rol van het serum TG in modulerend insulineresistentie bij FPL patiënten en het effect van TG verlaging op de vetweefseldistributie.

## Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met een open-label extensiefase

Het onderzoek zal bestaan uit de volgende periodes:

1. Screening: een screeningsperiode van maximaal 6 weken, inclusief een dieetstabilisatiefase
2. Randomisatie behandelingsperiode: Na stabilisatie zullen maximaal 60 geschikte patiënten 1:1 worden gerandomiseerd voor het krijgen van volanesorsen 300mg of placebo eenmaal per week gedurende 52 weken. De patiënten zullen voorlichting krijgen over de toediening van het geneesmiddel.
3. Open-Label extensieperiode: alle patiënten krijgen volanesorsen tot max 104 weken.
4. Follow-upperiode van 13 weken

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Cohort A (n=30): volanesorsen Cohort B (n=30) Placebo Patiënten worden in een 1:1 verhouding gerandomiseerd naar toediening van respectievelijk 300mg volanesorsen of placebo. In de open-label extensieperiode krijgen alle patiënten krijgen volanesorsen.

### **Inschatting van belasting en risico**

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en studieprocedures

Belasting: meerdere bezoeken aan het studiecentrum.

- \*Patiënten dienen nuchter te zijn bij ieder bezoek (d.w.z. niets eten of drinken, behalve water, ten minste 10u, max 12u voor ieder bezoek)
- \*Gedurende de hele studie dient de alcoholconsumptie gelimiteerd te worden en gedurende 48u voor ieder bezoek mag men geen alcohol drinken.
- \*Patiënten moeten een dieet volgen met een matig koolhydraat- en vetinname en het gebruikelijke niveau van lichamelijke activiteit handhaven
- \*Wekelijks dient de 'Hunger and Widespread Pain' vragenlijst worden ingevuld.
- \*Patiënten met diabetes zullen hun bloedglucose dagelijks moeten meten via de SMBG
  
- \*Er wordt tijdens max 14 visites een ECG uitgevoerd
- \*Er worden tijdens max 7 visites een echocardiogram en een MRI uitgevoerd
- \*Er wordt tijdens max 4 visites een DEXA scan uitgevoerd
- \*Er zullen bloedmonsters worden verzameld, wekelijks wordt het bloedplaatjesniveau gecontroleerd
- \*Er zullen urine monsters verzameld worden
- \*Er zullen metingen van de huidploidikte worden uitgevoerd

## **Contactpersonen**

## Publiek

IONIS Pharmaceuticals Inc.

Gazelle Court 2855  
Carlsbad California 92010  
US

## Wetenschappelijk

IONIS Pharmaceuticals Inc.

Gazelle Court 2855  
Carlsbad California 92010  
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. Moet schriftelijk via geïnformeerde toestemming instemmen met deelname aan het onderzoek (ondertekend en gedateerd) evenals met alle door de wet vereiste goedkeuringen
2. Leeftijd \* 18 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming
3. Klinische diagnose of familiale partiële lipodystrofie plus diagnose van diabetes mellitus type 2 en hypertriglyceridemie.
4. Diagnose of diabetes mellitus type 2 zoals gedefinieerd door de richtlijnen van International Diabetes Federation guidelines van 2012, gedaan minimaal 6 maanden voor de screening en  
\* een HbA1c \* 7% tot \* 12% bij Screening,  
\* op anti-diabetisch therapie zitten dat het volgende bevat:
  - a. Metformine \* 1500 mg/dag, of
  - b. als de dosis van metformine < 1500 mg/dag is, of metformine wordt niet getolereerd, dan

moet de patiënt het volgende gebruiken: andere orale anti-diabetische geneesmiddelen (OAD) of een injecteerbare glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, of c. Insuline therapie alleen of in combinatie met andere anti-diabetische geneesmiddelen;5. Hypertriglyceridemie is gedefinieerd als Nuchtere TG-gehalten  $\geq 500\text{mg/dl}$  ( $\geq 5.7\text{mmol/l}$ ) tijdens de screening en bij het kwalificatiebezoek.

Patienten met een klinische diagnose van FPL and met nuchtere TG-waarde van  $\geq 200$  ( $\geq 2.26\text{ mmol/L}$ ) tot  $< 500\text{ mg/dL}$  ( $< 5.7\text{ mmol/L}$ ) tijdens de screening en bij het kwalificatiebezoek die ook voldoen aan het genetische of de familiegeschiedenis criterium voor onderzoeksinclusie, mogen ook verder gescreend en gerandomiseerd worden in het onderzoek.;6. Aanwezigheid van hepatosteatose (vette lever), zoals blijkt uit een screening MRI dat een hepatische vetfractie (HFF) aanduidt  $\geq 6,4\%$ .

7. Is bereid om zijn/haar gebruikelijke niveau van lichamelijke activiteit te handhaven en een dieet te volgen dat een matig koolhydraat -en vetgehalte heeft met een focus op complexe koolhydraten en vervanging van verzadigde door onverzadigde vetten.

8. Voldoet aan één (1) van het volgende:

a. Vrouwen: Niet zwanger en niet borstvoedinggevend; chirurgisch steriel (bv. tubaocclusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie), postmenopauzaal (gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorroe bij vrouwen  $>55$ jaar of, bij vrouwen  $\geq 55$ jaar, 12 maanden spontane amenorroe zonder alternatieve medische oorzaak en gehalten van follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik voor het betrokken laboratorium), past seksuele onthouding toe, of de patiënt gebruikt, indien zij seksuele relaties heeft waarbij zwangerschap kan optreden, een acceptabele anticonceptiemethode vanaf het moment van ondertekening van het informatie -en toestemmingsformulier tot ten minste 13 weken na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel.

b. Mannen: Chirurgisch steriel, past seksuele onthouding toe, of de patiënt gebruikt, indien hij seksuele relaties heeft met een vrouw die zwanger kan worden, een acceptabele anticonceptiemethode vanaf het moment van ondertekening van het informatie -en toestemmingsformulier tot ten minste 13 weken na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel.

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

1. Een diagnose van gegeneraliseerde lipodystrofie
2. Een diagnose van verkregen partiële lipodystrofie
3. Acute pancreatitis binnen 4 weken voor de screening
4. Binnen 6 maanden voor de screening een voorgeschiedenis van acute of instabiele cardiale ischemie (myocardinfarct, acuut coronair syndroom, recent begonnen angina), beroerte, transiënte ischemische aanval of instabiel congestief hartfalen waarvoor een verandering in medicatie vereist is
5. Zware operatie binnen 3 maanden voor de screening
6. Voorgeschiedenis van hartfalen met een functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) van hoger dan klasse II of instabiel congestief hartfalen waarvoor een verandering in medicatie vereist is
7. Ongecontroleerde hypertensie (bloeddruk  $> 160\text{ mm Hg}$  systolisch en/of  $100\text{ mm Hg}$  diastolisch)

diastolisch)

8. Een van de volgende laboratoriumwaarden tijdens de screening:

- a. Cardiaal troponine I > bovengrens van normaal (ULN)
- b. LDL-C > 130mg/dl bij maximaal verdragen statine-therapie
- c. Hepatisch: Totale bilirubine > ULN; Alanine-aminotransferase (ALAT) >3.0xULN; Aspartaat-aminotransferase (ASAT)>3.0xULN
- d. Renaal: Aanhoudend positief (2 van de 3 tests \* spoorpositief) voor bloed bij urinedipstick. In geval van een positieve test kan geschiktheid worden bevestigd met urinemicroscopie wanneer \* 5 rode bloedcellen per 'high power field' worden gezien; Twee (2) van drie opeenvolgende tests \* 1+voor eiwit bij urinedipstick. In geval van een positieve test kan geschiktheid worden bevestigd aan de hand van een kwantitatieve totaal urine-eiwitmeetwaarde <1.0g/24uur; Geschatte creatinineklaring, berekend volgens de formule van Cockcroft en Gault, <60ml/min
- e. Bloedplaatjes aantal < ondergrens van normaal (LLN)
- f. Klinisch significante (zoals vastgesteld door de onderzoeker of sponsor) afwijkingen bij laboratoriumonderzoek die het risico voor de patiënt zullen verhogen of de integriteit van de gegevens zullen verstoren

9. Ongecontroleerde hypothyreoïdie (abnormale resultaten van schildklierfunctietests dienen te worden goedgekeurd door de medische monitor van het onderzoek)

10. Binnen 6 maanden voor de screening een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik

11. Voorgeschiedenis van bloedingsdiathese of coagulopathie, of klinisch significante afwijkingen in coagulatieparameters tijdens de screening

12. Actieve infectie waarvoor systemische antivirale of antimicrobiële therapie vereist is die niet voor onderzoeksdag 1 voltooid zal zijn

13. Bekende voorgeschiedenis van of positieve testuitslag voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis C of chronische hepatitis B

14. Maligniteit binnen 5 jaar, behalve basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de baarmoederhals dat met succes is behandeld

15. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, biologisch middel of apparaat binnen één maand voor de screening, of 5 halfwaardetijden van het experimentele middel, wat er ook maar langer is

16. Niet bereid om zich te houden aan vereisten ten aanzien van de leefwijze

17. Gebruik van een van de volgende:

- a. Metreleptine binnen de 3 maanden voor de screening
- b. Antidiabetische, lipideverlagende of atypische antipsychotische medicatie, tenzij onder behandeling met een stabiele dosis gedurende ten minste 3 maanden voor de screening
- c. Insuline, tenzij onder behandeling met een stabiel dagelijks insulinedosisregime ( $\pm 20\%$ ) gedurende ten minste 4 weken voor de dosering
- d. GLP-1 agonisten binnen 4 weken voor dosering, indien de patient een geschiedenis heeft van pancreatitis.
- e. Nicotinezuur of derivaten van nicotinezuur binnen 4 weken voor de screening
- f. Systemische corticosteroïden of anabole steroïden binnen 6 weken voor de screening, tenzij goedgekeurd door de medische monitor van de sponsor
- g. Antihypertensieve medicatie, tenzij onder behandeling met een stabiele dosis gedurende ten minste 4 weken voor de dosering
- h. Tamoxifen, oestrogenen of progestagenen, tenzij onder behandeling met een stabiele dosis gedurende ten minste 4 maanden voor de screening en er wordt verwacht dat de dosis

en het regime gedurende het gehele onderzoek constant zullen blijven

i. Orale anticoagulantia, tenzij onder behandeling met een stabiele dosis gedurende ten minste 4 weken voor de dosering en er regelmatig klinische controles worden uitgevoerd

j. Anti-obesitas medicatie binnen 12 weken voor de Screening

k. Eerdere blootstelling aan volanesorsen

l. Elke andere medicatie, tenzij ten minste 4 weken voor de dosering stabiel (incidenteel of periodiek gebruik van zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen zal ter beoordeling van de onderzoeker worden toegestaan)

18. Bloeddonatie van 50 tot 499ml binnen 30 dagen voor de screening, of van > 499ml binnen 60 dagen voor de screening

19. Heeft andere aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker of de sponsor, de patiënt ongeschikt zouden kunnen maken voor deelname, of die de deelname van de patiënt aan het onderzoek of de voltooiing van het onderzoek door de patiënt zouden kunnen verstoren

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 06-06-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 6                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO



|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 15-09-2015                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 15-12-2015                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 03-03-2016                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 21-07-2016                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 18-10-2016                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 24-01-2017                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 31-05-2017                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 06-07-2017                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
|                     | Haag)                                                      |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 01-11-2017                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 09-01-2018                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 31-01-2018                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 06-02-2018                                                 |
| 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  | EUCTR2015-000493-35-NL |

**Register**

CCMO

**ID**

NL54058.000.15