

Open-label extensieonderzoek van de onderzoeken EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732, & LTS11717 naar de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Alirocumab bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 18-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling* Het beoordelen van de veiligheid van alirocumab op lange termijn wanneer het wordt toegevoegd aan momenteel beschikbare therapie met lipidenmodificerende geneesmiddelen bij patiënten met heterozygote familiale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ODYSSEY OLE

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

aangeboren stoornis van het vetmetabolisme, Familiaire hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis
Overige ondersteuning: Sanofi-Aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alirocumab, Familiaire, Heterozygote, Hypercholesterolemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling

* Het beoordelen van de veiligheid van alirocumab op lange termijn wanneer het wordt toegevoegd aan momenteel beschikbare therapie met lipidenmodificerende geneesmiddelen bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) die een van de volgende onderzoeken hebben voltooid: EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 & LTS11717.

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is de veiligheid.

Eindpunten voor veiligheid:

* Veiligheidsparameters (bijwerkingen, gegevens uit laboratoriumonderzoeken, vitale parameters) beoordeeld in de loop van het hele open-label extensieonderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

* Het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van alirocumab op de

lipidenparameters.

- * Het evalueren van de immunogeniciteit op lange termijn van alirocumab.

Veiligheidseindpunten van belang zijn:

- * Berekende LDL-C-waarden in serum en procentuele veranderingen ten opzichte van de baseline van het hoofdonderzoek (EFC 12492, R727-CL-1112, EFC 12732 of LTS11717) in de loop van de tijd in dit onderzoek.

- * Aandeel patiënten dat LDL-C < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) bereikt in de loop van dit onderzoek.

- * Aandeel patiënten dat LDL-C < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) bereikt in de loop van dit onderzoek.

- * Aandeel patiënten met LDL-C <70 mg/dl (1,81 mmol/l) en/of * 50% vermindering ten opzichte van de baseline van het hoofdonderzoek in LDL-C (indien LDL-C >70 mg/dl [1,81 mmol/l]) in de loop van dit onderzoek.

- * Waarden en procentuele veranderingen ten opzichte van de baseline van het hoofdonderzoek in andere lipiden en andere lipoproteïnen, inclusief totaal cholesterol, *non-high-density"-lipoproteïnecholesterol (non-HDL-C), HDL-C, triglyceriden (TG's), apolipoproteïne (apo) B, apo-A-1, apo-B/apo-A-1 ratio en Lp(a) in de loop van de tijd in dit onderzoek.

Overige eindpunten:

- * Anti-alirocumab-antistoffen beoordeeld in de loop van het hele onderzoek.

- * Aandeel patiënten dat opwaarts werd getitreerd naar 150 mg alirocumab op basis van het oordeel van de onderzoeker.

- * Aandeel patiënten dat neerwaarts werd getitreerd naar 75 mg alirocumab op basis van het oordeel van de onderzoeker.
- * Redenen (d.w.z. LDL-C drempel, bijwerking) voor een neerwaartse of opwaartse titratie van alirocumab.
- * EQ-5D samenvattende scores.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze open - label extensie studie zal patiënten includeren met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) die EFC12492 , R727 - CL - 1112 , EFC12732 of LTS11717 hebben afgerond.

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een erfelijke aandoening van het vetmetabolisme die een persoon tot voortijdige ernstige hart-en vaatziekten (HVZ) predisponeert.

In de heterozygote vorm van FH (heFH) is het cumulatieve risico van een coronair event bij een leeftijd van 60 jaar zonder effectieve behandeling ten minste 50% bij mannen en ongeveer 30% bij vrouwen (een coronaire ziekte treedt ongeveer 10 jaar later op bij vrouwen dan bij mannen, met een duidelijke toename in post-menopausale vrouwen). Voordat een effectieve behandeling met 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase remmers (meestal aangeduid als statines) beschikbaar kwam, werd mortaliteit door hart- en vaatziekten verhoogd (bijna 100 maal bij jonge FH volwassenen van 20 tot 39 jaar en ongeveer 4 maal bij FH patiënten in de leeftijd van 40-59 jaar).

In de echte wereld bereikt een groot deel van patiënten met FH niet de behandelingsdoelen en hebben, bijgevolg, een vergroot risico op hart- en vaatziekten. In een recente grote cross-sectionele studie uitgevoerd in Nederland waren bijna alle heterozygote FH-patiënten (96%) behandeld met statines. Slechts 21% van de patiënten bereikte het LDL-C doel van minder dan 100 mg/dL (minder dan 2,59 mmol/L) en ongeveer 5% van de patiënten had nog steeds een LDL-C concentratie hoger dan 200 mg/dL. Onder degenen die het doel niet haalden, ontving 27% een combinatietherapie van maximale dosis statine en ezetimibe. Deze gegevens onderstrepen de noodzaak van een nieuwe LDL-verlagende therapie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- * Het beoordelen van de veiligheid van alirocumab op lange termijn wanneer het

wordt toegevoegd aan momenteel beschikbare therapie met lipidenmodificerende geneesmiddelen bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (heFH) die een van de volgende onderzoeken hebben voltooid: EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 & LTS11717.

Secundaire doelstellingen

- * Het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van alirocumab op de lipidenparameters.
- * Het evalueren van de immunogeniciteit op lange termijn van alirocumab.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, open-label, niet gecontroleerd uitbreidingsonderzoek (open-label extensieonderzoek, OLE).

De patiënten moeten een diagnose van heFH hebben bij opname in het hoofdonderzoek en een van de vier gerandomiseerde, dubbelblinde, 18 maanden durende hoofdonderzoeken hebben voltooid.

Het bezoek aan het einde van de behandeling in het kader van de dubbelblinde behandelperiode van het hoofdonderzoek stemt overeen met bezoek 1 (dag 1) van het open-label extensieonderzoek (OLE), behalve voor patiënten die hebben deelgenomen aan onderzoek LTS11717. Deze laatstgenoemde patiënten zullen later de gelegenheid krijgen om aan het open-label extensieonderzoek deel te nemen, nadat ze het hoofdonderzoek hebben voltooid, inclusief de 8 weken durende follow-upperiode. De patiënten die aan de geschiktheidscriteria voldoen bij bezoek 1 (dag 1) zullen op diezelfde dag een eerste subcutane (sc) injectie met alirocumab krijgen.

Alle patiënten zullen om de 2 weken 75 mg krijgen bij hun opname in het OLE, uitgezonderd de patiënten uit het onderzoek EFC12732 (ODYSSEY High-FH). Deze laatstgenoemde patiënten, die een screeningwaarde van LDL-C ≥ 160 mg/dl hadden in het hoofdonderzoek, zullen om de 2 weken 150 mg krijgen bij hun opname in het OLE, zoals in het hoofdonderzoek.

Bij opname in de open-label extensie (bij bezoek 1 op dag 1):

- * Alle geschikte patiënten uit onderzoek EFC12732 zullen de dosis alirocumab van 150 mg krijgen op dag 1.
- * Alle geschikte patiënten uit de onderzoeken EFC12492, R727-CL-1112 en LTS11717 zullen 75 mg alirocumab krijgen.

De eerste sc injectie met alirocumab zal in het ziekenhuis worden toegediend (dag 1, bezoek 1). De patiënten uit onderzoek LTS11717 zullen de kans krijgen om, vóór de eerste toediening van alirocumab met een auto-injector, op dezelfde dag (dag 1), te oefenen in het zelf toedienen van injecties met een placebo, omdat zij in het hoofdonderzoek een ander hulpmiddel hebben gebruikt (een voorgevulde injectiespuit).

Vanaf bezoek 1 hebben de patiënten de keuze om het onderzoeksgeneesmiddel zelf toe te dienen of het te laten toedienen door een andere aangestelde persoon (bijvoorbeeld partner, verwant, enz.).

Vanaf dag 1 (bezoek 1) tot week 8 (eerste niet-geblindeerde LDL-C-waarde), zijn noch de behandeling die op het einde van de dubbelblinde behandelperiode in het hoofdonderzoek werd gekregen, noch het niveau van de lipidenparameters, bekend, om elke mogelijke verbreking van de blinding van het hoofdonderzoek te vermijden. Vanaf week 8 (bezoek 3) in het OLE zullen de lipidenwaarden echter wel in realtime worden meegedeeld aan de onderzoeker.

Vanaf week 12 (bezoek 4) zal de onderzoeker, op basis van zijn/haar eigen oordeel en de LDL-gehaltes van de patiënten, verantwoordelijk zijn voor het bijstellen van de dosis alirocumab (opwaartse titratie van 75 naar 150 mg om de 2 weken, neerwaartse titratie van 150 naar 75 mg om de 2 weken, of behoud van de dosis zijn de mogelijkheden).

De dagelijkse dosis van de statine of andere lipidenmodificerende therapie (LMT) (indien van toepassing) kan in de hele loop van het onderzoek worden gewijzigd op basis van het oordeel van de onderzoeker.

Na week 24 (bezoek 5), zullen de bezoeken om de 24 weken worden gepland (ongeveer om de 6 maanden) en zal een bezoek voor het uitreiken van medicijn worden gepland in de intervallen tussen de 24-wekelijkse bezoeken in. Met dit bezoek voor uitreiking van medicijn kan een voorraad van het onderzoeksgeneesmiddel worden verstrekt voor de volgende 3 maanden, en kunnen ook de therapietrouw, gelijktijdige medicatie en het optreden van eventuele bijwerkingen worden gecontroleerd.

De patiënten moeten een stabiel dieet volgen (NCEP-ATP III TLC dieet of equivalent) gedurende het hele onderzoek vanaf bezoek 1 (B1) tot het einde van de behandelperiode van de open-label extensie (OLEBP) (B17).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Injectie op locatie

Inschatting van belasting en risico

Beoordelingen van patiënten in de periode van de open-label extensie (OLE)

* Dag 1/week 0 (bezoek aan het einde van de behandeling in het kader van het dubbelblinde hoofdonderzoek = bezoek 1 van de OLE, uitgezonderd voor de patiënten die hebben deelgenomen aan het onderzoek LTS11717).

* Volledige onderzoeksbezoeken:

De patiënten zullen worden beoordeeld in het onderzoekscentrum in week 4 (bezoek 2), 8 (bezoek 3), 12 (bezoek 4), 24 (bezoek 5), en daarna om de 24 weken tot bezoek 17, of vroegtijdige beëindiging.

* Bezoeken voor uitreiking van het onderzoeksgeneesmiddel: Tussen week 24 en week 168, zullen bezoeken voor het uitreiken van het onderzoeksgeneesmiddel worden gepland tussen de bezoeken aan het onderzoekscentrum in, voor het verstrekken van het onderzoeksgeneesmiddel; deze zullen plaatsvinden in week 36 (bezoek 6) week 60 (bezoek 8), 84 (bezoek 10), week 108 (bezoek 12), week 132 (bezoek 14), week 156 (bezoek 16)

De risico's verbonden aan de toediening van alirocumab bij de mens zijn niet volledig bekend. Klinische- en laboratorium evaluaties zullen worden beoordeeld en continu op de voet worden gevolgd.

Bijwerkingen van alirocumab: Elk medicijn heeft bijwerkingen, en alirocumab heeft deze ook. Deze effecten kunnen mild zijn, maar ook van ernstige aard en in enkele gevallen levensbedreigend. Toch zal niet iedereen deze bijwerkingen ervaren.

De meest voorkomende bijwerkingen van alirocumab (voorkomend bij minstens 1% van de patienten) zijn: reactie ter hoogte van de injectieplaats zoals bv. roodheid, pijn, kneuzing, zwelling jeuk en griepale symptomen (bovenste luchtweg infectie symptomen). Deze kwamen niet voor bij meer dan 6% van de patienten.

Tijdens de studie is er een kans dat het LDL-cholesterol tot lage niveaus kan gaan; lager dan wat meestal wordt gezien bij andere geneesmiddelen die worden gebruikt om hoge cholesterol te behandelen. De mogelijke gevolgen van de ontwikkeling van laag LDL-cholesterol zijn onbekend. Theoretische bezorgdheid gerelateerd aan een zeer laag LDL-C zijn: vermindering van hormonen, perifere zenuwafwijkingen (deel van het zenuwstelsel buiten de hersenen en het ruggenmerg), anemie (verlaagd aantal cellen in het bloed die zuurstof vervoeren in het lichaam) , bloeden in de hersenen, verslechtering van denkvermogen en geheugen, en vitaminetekorten. Wel moet worden opgemerkt dat deze theoretische risico's niet bevestigd werden in andere alirocumab studies of studies op mensen van langer dan 18 maanden waar deze specifieke risico's zorgvuldig werden gecontroleerd. De bijwerkingen zullen nauwlettend worden gevolgd tijdens de studie.

Bij studies uitgevoerd op ratten, werden bevindingen gedaan thv de ogen van sommige dieren. In een 6 maanden durende studie werd een bevinding gedaan thv de oogzenuw. In de meeste gevallen werd deze veroorzaakt door een trauma aan het oog als gevolg van de studieprocedure. De betekenis hiervan is niet helemaal duidelijk. Hoewel indien gelijkaardige bevindingen zouden voorkomen bij mensen zou het kunnen resulteren in veranderingen in het zicht. In studies bij mensen die tot 18 maanden alirocumab innamen werden geen verhoogde risico's van zicht veranderingen bevestigd door oogzenuwproblemen. De enige observatie die gedaan werd met betrekking tot het zicht was: cataract . We melden geen verschil in observaties tussen mensen behandeld met alirocumab en mensen die placebo of andere behandeling kregen. Al valt wel op te merken dat patienten

behandeld met alirocumab en hierdoor een heel laag LDL-C niveau, bij deze patiënten werd cataract in 2.1% versus 0.6% bij patiënten met een hoger LDL-C.

Andere potentiële risico's die zijn verbonden met het blokkeren van PCSK9: een afname van het immuunsysteem, leverziekte, colorectale kanker of verhoogde gevoeligheid voor hepatitis C virusinfectie , maar opgemerkt dient te worden dat deze potentiële risico's niet bevestigd werden in studies met alirocumab gedurende 18 maanden op mensen .

Volgende zeldzame bijwerkingen (bij minder dan 1% van de patiënten) werden genoteerd bij patiënten die alirocumab kregen toegediend: allergische reactie, eczema (huidontsteking), urticarial, vasculitis (ontsteking van de wanden van bloedvaten in de huid).

Soms hebben mensen ernstige allergische reacties op geneesmiddelen. Een ernstige allergische reactie kan levensbedreigend zijn en kunnen leiden tot de dood. Symptomen van allergische reacties zijn huiduitslag, ademhalingsproblemen en hoesten, piepende ademhaling, plotselinge daling van de bloeddruk, zwelling van de mond, keel of ogen, epileptische aanvallen, blozen, een snelle pols, en zweten.

Aangezien alirocumab een experimenteel geneesmiddel is wanneer alleen gebruikt of in combinatie met andere medicijnen, kunnen er andere risico's zijn die onbekend zijn. Alle medicijnen hebben potentiële risico van een allergische reactie, die, indien niet tijdig behandeld, levensbedreigend kan worden. Andere zeldzame of onbekende bijwerkingen kunnen optreden, waaronder levensbedreigende reacties of overlijden.

Tijdens het afnemen van bloed kan de patiënt pijn en / of een blauwe plek hebben op de plaats op de arm waar het bloed wordt afgenomen. Bloedstolsels kunnen zich vormen en infecties kunnen optreden, maar deze gebeurtenissen zijn zeldzaam. Indien de patiënt zich zwak voelt, moet de patiënt meteen gaan liggen om vallen te vermijden.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brosselette 1
Chilly-Mazarin 91385
FR

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Avenue Pierre Brosselette 1
Chilly-Mazarin 91385
FR

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)

* Geschikte patiënten voor dit open-label extensieonderzoek zijn mannen en vrouwen met een diagnose van heFH in het hoofdonderzoek die een van de volgende onderzoeken hebben voltooid: EFC12492, R727-CL-1112, EFC12732 of LTS11717. Patiënten die hun laatste dosis hebben gemist of die het "einde behandelingen" bezoek buiten de tijdslijnen hebben gehad, mogen ook deelnemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Belangrijke afwijking van het protocol in het hoofdonderzoek, naar het oordeel van de onderzoeker, zoals gebrek aan therapietrouw van de patiënt.
- * Een bijwerking die tot definitieve stopzetting van het hoofdonderzoek leidt.
- * Een nieuwe aandoening of verslechtering van een bestaande aandoening die, naar mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor inclusie, of die de deelname van de patiënt of de voltooiing van het onderzoek door de patiënt, zou kunnen verstoren.
- * Een positief resultaat op de zwangerschapstest bij het bezoek aan het einde van de behandeling of het bezoek aan het einde van het onderzoek, afhankelijk van het

hoofdonderzoek waarvan de patiënt oorspronkelijk deel uitmaakte.

* Vruchtbare vrouwen die hun zeer betrouwbare anticonceptiemethode niet willen voortzetten en/of die niet bereid of niet in staat zijn om een zwangerschapstest te ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-02-2014
Aantal proefpersonen:	163
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	alirocumab
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
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	EUCTR2013-002572-40-NL
Ander register	IND NUMMER 105574
CCMO	NL46219.018.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	23-01-2017
Totaal aantal deelnemers:	133