

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek naar MGL-3196 bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 01-12-2016 Laatst bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om het effect te bepalen van oraal MGL-3196 60 mg of 100 mg eenmaal daags versus placebo gedurende 12 weken op de procentuele verandering ten opzichte van baseline in LDL-C (low-density lipoprotein...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45499

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MGL9606

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Erfelijk verhoogd cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Madrigal Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Heterozygoot Familiaire Hypercholesterolemie (HeFH), LDL-C, MGL-3196

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameter van de werkzaamheid is de gemiddelde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire parameters van de werkzaamheid zijn onder andere:

- * De gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline in non-HDL-C, ApoB, verhouding TC/HDL-C, triglyceriden, lipoproteïne (a), verhouding ApoA1/ApoB en bepaling van lipoproteïnedeeftjes; en
- * Absolute procentuele verandering in de LDL-C ten opzichte van baseline

De te evalueren veiligheidsvariabelen zijn onder andere laboratoriumtests van de veiligheid, vitale functies, 12 afleidingen-ECG met ritmestroom, lichamelijk onderzoek, beoordeling van ongewenste voorvallen, en klinisch onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks vooruitgang in behandeling, halen 70% van de patienten met hoog cardiovasculair risico niet de lage-dichtheid-lipoproteïne cholesterol (LDL-C) doelstellingen, en tot 10% van de hypercholesterolemische patienten kunnen geen

statines tolereren. Verhoogde LDL-C niveaus zijn geassocieerd met hart en vaatziekten, waaronder hartinfarct en beroertes en medicijnen zoals statines die LDL-C verlagen, verlagen ook de hart- en vaat morbiditeit en dodelijkheid.

Heterozygoot familiair hypercholesterolemie (HeFH) en homozygoot familiair hypercholesterolemie (HoFH) zijn genetische aandoeningen gekarakteriseerd door zwaar verhinderende dyslipidemie en early onset hart- en vaatziekte. De prevalentie van HeFH wordt geschat op 1 op de 500 en kan oplopen tot 1 op de 200. Ondanks behandelingen met nieuwe therapieën (bijv. proproteïne convertase subtilisine/kexine type 9 [PCSK9] remmers) en standaard behandeling (waaronder statines en ezetimibe), halen sommige HeFH patiënten niet hun LDL-C doelstellingen.

MGL-3196 is een lever-gerichte, oraal actieve, partiele agonist voor de thyroid hormoon receptor (THR) met een ongeveer 28-maal hoge selectiviteit voor de beta receptor vergeleken met het actieve thyroid hormoon, triiodothyronine (t3). Selectiviteit voor een thyroïde agonist bij de thyroid hormoon receptor beta isoform (THR-beta), de voornamelijkste lever thyroid hormoon receptor, kan metabolische voordelen leveren van thyroid hormoon dat is gemedieerd in de lever en tegelijkertijd ongewenste systemische actie van thyroid hormoon in hart en bot die grotendeels gemedieerd zijn via THR-alfa (THR-alfa).

Thyroxine (T4) levert, via zijn actieve derivaat T3, voordelige metabolische effecten op cholesterol, triglycerides en lever triglyceride niveaus, voornamelijk door actie bij de THR-beta, de voornamelijkste hepatocyt THR. Hoewel, te hoge niveaus van thyroid hormoon kan leiden tot ongewenste neveneffecten, met name in het hart en de botten die zijn hoofdzakelijk gemedieerd door de THR-beta agonist met acties in de lever die zijn bedoeld om deze systemische acties te vermijden, gemedieerd door THR-alfa en de centrale thyroïde actie onderdrukken die geobserveerd is bij voorgaande analogen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om het effect te bepalen van oraal MGL-3196 60 mg of 100 mg eenmaal daags versus placebo gedurende 12 weken op de procentuele verandering ten opzichte van baseline in LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) bij patiënten met HeFH.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Het veiligheidsprofiel te evalueren, met inbegrip van veranderingen in de hormonen van de schildklieras, en de verdraagbaarheid van oraal MGL-3196 60 mg of 100 mg eenmaal daags versus placebo na 12 weken bij patiënten met HeFH;
- * Het effect te bepalen van oraal MGL-3196 60 mg of 100 mg eenmaal daags versus placebo gedurende 12 weken op de procentuele verandering ten opzichte van baseline voor de volgende beoordelingen bij patiënten met HeFH:
 - o non-HDL-C (non-high-density lipoprotein cholesterol),
 - o apolipoproteïne B (ApoB),
 - o Verhouding totale cholesterol (TC)/HDL-C (high-density lipoprotein

cholesterol),
o triglyceriden,
o lipoproteïne (a),
o verhouding apolipoproteïne A1 (ApoA1)/ApoB, en
o bepaling lipoproteïnedeeftjes; en

* Het effect te bepalen van oraal MGL-3196 60 mg of 100 mg eenmaal daags versus placebo gedurende 12 weken op de absolute verandering ten opzichte van baseline in LDL-C bij patiënten met HeFH.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van MGL-3196 bij patiënten met HeFH te evalueren. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname worden gerandomiseerd naar één van drie behandelingen gedurende 12 weken: MGL-3196 60 mg, MGL-3196 100 mg of placebo, elke dag oraal toegediend. De patiënten dienen zelf elke dag 's ochtends MGL-3196 toe, en hun statine elke avond, gedurende de behandelperiode van 12 weken.

Om deel te nemen aan het onderzoek moet bij de patiënten de diagnose van HeFH zijn gesteld met behulp van standaard aanvaarde procedures en moeten ze voldoen aan de onderzoekscriteria. Patiënten moeten eerst een schriftelijke geïnformeerde toestemming verstrekken en dan screeningsprocedures ondergaan binnen 14 dagen voor randomisatie.

Na randomisatie ondergaan de patiënten een behandelperiode van 12 weken en komen ze periodiek naar het onderzoekscentrum (er zijn bezoeken gepland in week 2, 4, 8, 12 en 16) voor beoordeling van vitale functies (orale temperatuur, polsfrequentie, ademhalingsfrequentie en bloeddruk in zit). Chemie (met inbegrip van calcium en fosfor) en hematologie worden beoordeeld bij alle onderzoeksbezoeken; een 12 afleidingen-ECG wordt gemaakt bij alle onderzoeksbezoeken; en bepaling van de bloedstolling en een urineonderzoek worden gedaan bij baseline en aan het eind van het onderzoek. Bij alle onderzoeksbezoeken worden bloedmonsters verzameld voor de bepaling van schildklierhormoonparameters, met inbegrip van TSH, totaal tri-joodthyronine (T3) en thyroxine (T4), en vrij T3 (FT3) en FT4. Lipiden (zoals beschreven in de secundaire doelstellingen) worden bepaald bij alle onderzoeksbezoeken behalve wat de bepaling van LDL-deeltjes betreft, die wordt gedaan bij baseline, in week 12 en week 16; LDL-C wordt bepaald met ultracentrifugatie bij baseline en in week 12. Andere biomarkerbepalingen zijn onder andere van sex hormone-binding globulin (SHBG) en high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), die worden gedaan bij alle onderzoeksbezoeken. Follikelstimulerend hormoon (FSH), totaal en vrij testosteron, luteïniserend hormoon (LH), creatinekinase MB-iso-enzym (CKMB), troponine I, reverse T3, fibrinogeen, alkalische fosfatase (AF) iso-enzymen, procollageen type 1 N-terminaal propeptide (P1NP) en C-terminaal telopeptide (CTX) worden bepaald bij baseline, in week 12 en week 16; vrij testosteron wordt berekend op basis van het totale testosteron, SHBG en serum albumine. De patiënten worden geëvalueerd op ongewenste voorvallen tijdens het hele onderzoek.

Na de eerste dosis van MGL-3196 en daarna wordt de dosis MGL-3196 verlaagd indien TSH onder de ondergrens van de normaalwaarde is (LLN) met een verandering >50% ten opzichte van baseline bevestigd met 2 opeenvolgende bepalingen. De dosisverlaging verloopt als volgt: de dosis van 100 mg wordt verlaagd tot 60 mg. Na de dosisverlaging wordt de TSH verder bepaald overeenkomstig het schema van procedures. Een tweede dosisverlaging is toegestaan (bijv. de dosis van 60 mg wordt verlaagd tot 40 mg). Als TSH>LLN blijft na de tweede verlaging wordt de patiënt uit het onderzoek gehaald en worden de evaluaties bij voortijdige beëindiging uitgevoerd. Verhogingen van de dosis zijn niet toegestaan.

Een DSMB (Data Safety Monitoring Board) zal toezicht houden op het onderzoek om de veiligheid van de patiënten te garanderen en om te adviseren of wijzigingen in de dosering worden aanbevolen. De DSMB zal de veiligheid beoordelen, met inbegrip van de effecten van schildklierhormoon, voorvallen in verband met de lever (d.w.z. klinisch relevante stijging van de leverenzymen ALAT, aspartaataminotransferase (ASAT) en bilirubine) en andere werkzaamheids- (lipidenparameters) en veiligheidsgegevens, voor zover noodzakelijk. De DSMB zal regelmatig geplande inspecties uitvoeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MGL-3196 60 mg, MGL-3196 100 mg of placebo, elke dag oraal toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel Belasting: afname bloedmonsters; nuchter komen voor ieder bezoek. gedurende het onderzoek statines innemen of lipideverlagende therapie volgen.

Contactpersonen

Publiek

Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

500 Office Center Drive Suite 400
Fort Washington PA 19034
US

Wetenschappelijk

Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

500 Office Center Drive Suite 400

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)

Patiënten die voldoen aan alle volgende criteria komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

1. Moeten bereid zijn om deel te nemen aan het onderzoek en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven;
2. Mannelijke en vrouwelijke volwassenen *18 jaar oud;
3. Vrouwelijke patiënten die een kind kunnen krijgen met een negatieve zwangerschapstest op serum (bèta humaan choriongonadotrofine) die geen borstvoeding geven, niet van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek en ermee instemmen om doeltreffende anticonceptiva te gebruiken (d.w.z. condooms, pessarium, niet-hormonaal spiraaltje of seksuele onthouding (alleen als dit past in de huidige levensstijl van de patiënt) tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 1 maand na afloop van het onderzoek; hormonale anticonceptie (stabiel op oestrogenen *3 maanden) en hormoonspiraaltjes zijn toegestaan indien gebruikt met een tweede anticonceptivum (bijv. condooms); OF vrouwelijke patiënten die geen kind kunnen krijgen (d.w.z. chirurgisch gesteriliseerd (bilaterale oöforectomie, hysterectomie of tubaligatie] of van nature steriel (>12 opeenvolgende maanden zonder menstruatie)); mannelijke patiënten die vanaf de eerste dosis van het onderzoeksmiddel tot 1 maand na afloop van het onderzoek geslachtsgemeenschap hebben met een vrouwelijke partner die een kind kan krijgen moeten chirurgisch gesteriliseerd zijn (bevestigd door gedocumenteerde azoöspermie >90 dagen na de procedure) OF ermee instemmen een condoom met zaaddodend middel te gebruiken. Alle mannelijke patiënten moeten ermee instemmen geen sperma te doneren vanaf de eerste dosis van het onderzoeksmiddel tot 1 maand na afloop van het onderzoek;
4. Moeten een diagnose hebben van HeFH die is gesteld met een genetische test, of voldoen aan de diagnostische criteria voor onbetwistbare familiale hypercholesterolemie beschreven

door de Simon Broome Register Group (bijlage C) of WHO/Dutch Lipid Network (score >8; bijlage D);

5. Moeten een nuchtere LDL-C *2,6 mmol/l (100 mg/dl) hebben

Een van de volgende subgroepen van patiënten met een gedocumenteerde geschiedenis van cardiovasculaire ziekte zoals hieronder beschreven kunnen geïnccludeerd worden met een nuchtere LDL-C *1,8 mmol/L (70mg/dL):

A) Ischemische Hartklachten inclusief een van de volgende:

- * Acuut myocard infarct (MI);

- * Stil myocard infarct

- * Onstabiele angina

- * Coronaire revascularisatieprocedure (bijv. percutane coronaire interventie [PCI] of kransader bypass graft chirurgie [CABG])

- * Klinisch significante CAD gediagnosticeerd door invasieve of niet-invasieve tests (zoals coronaire angiografie, stress test met een loopband, stress echocardiografie of radiografische beeldvorming)

B) Eerdere ischemische beroerte met een focaal ischemisch neurologisch gebrek dat langer dan 24 uur duurde, aangenomen als zijnde van een atherotrombotische afkomst.

C) Perifere aderziekte (een van de volgende criteria moet aan worden voldaan):

- * Huidige periodieke claudicatio (ongemak in de spieren van de onderste ledematen veroorzaakt door inspanning dat zowel herhaalbaar is als ook binnen 10 minuten op te lossen met rust) of vernomen atherosclerotische afkomst samen met enkel-brachiale index van 0.90 of minder is een van de benen tijdens rust, of

- * Een geschiedenis van periodieke claudicatio (ongemak in de spieren van de onderste ledematen veroorzaakt door inspanning dat zowel herhaalbaar is als ook binnen 10 minuten op te lossen met rust) samen met endovasculaire behandeling of chirurgische interventie in een of beide benen vanwege atherosclerotische ziekte;; of

- * Een geschiedenis van kritische ischemie in een ledemaat samen met trombolyse, endovasculaire behandeling of chirurgische interventie in een of beide benen vanwege atherosclerotische ziekte.

6. Moeten een stabiele of maximaal verdragen dosis (*4 weken vóór de screening) van een goedgekeurde statine nemen (rosuvastatine *40 mg per dag, atorvastatine *80 mg per dag), met of zonder ezetimibe. Patiënten die intolerant zijn voor statines zijn toegestaan. Refereer naar sectie 1.2.1 Onderzoek naar Medicijn Interactie met Statines voor details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een van de volgende criteria worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Homozygote familiale hypercholesterolemie;

2. Aferese van LDL (low density lipoprotein) of plasma binnen 2 maanden voor randomisatie;

3. Hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association, of bekende linkerventrikul-ejectiefractie <30%;

4. Ongecontroleerde hartaritmie, met inbegrip van bevestigd QT-interval gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcF) >450 msec voor mannen en >470 msec voor vrouwen op het

screeningselektrocardiogram (ECG);

5. Myocardinfarct, instabiele angina, percutane coronaire interventie, bypassgraft kransslagader of CVA binnen 3 maanden voor randomisatie;

6. Type 1-diabetes of recent gediagnosticeerde of ongecontroleerde type 2-diabetes (hemoglobine Alc (HbA1c) >8%);

7. Voorgeschiedenis van aanzienlijk alcoholgebruik gedurende een periode van meer dan 3 opeenvolgende maanden binnen 1 jaar vóór de screening;

Opmerking: Aanzienlijk alcoholgebruik wordt gedefinieerd als gemiddeld >20 g/dag bij vrouwelijke patiënten en >30 g/dag bij mannelijke patiënten;

8. Hyperthyreoïdie;

9. Schildklierhormoon vervangende therapie;

10. Hypothyreoïdie;

Opmerking: Als THS tot 1.5 x ULN aantoont tijdens de screening met normale vrije T4, is een herhaalt test toegestaan om de verhoging in TSH te bevestigen. Als TSH en vrij T4 normaal zijn bij de herhaalt test, mag de patiënt geïnccludeerd worden. Patiënten met een historie van schildklierhormoon vervangende therapie of patiënten die schildklierhormoon vervangende therapie niet hebben doorgezet (inclusief thyroxine) voor meer dan 2 maanden voor de randomisatie mogen geïnccludeerd worden als er wordt voldaan aan dit criterium;

11. Teken van chronische leveraandoening;

12. Hepatitis B, zoals bepaald door de aanwezigheid van het hepatitis B-oppervlakteantigeen;

13. Hepatitis C, zoals bepaald door de aanwezigheid van antistof tegen hepatitis C-virus (anti-HCV) en HCV ribonucleïnezuur (RNA). Patiënten met een positieve anti-HCV die negatief testen voor HCV RNA bij de screening mogen deelnemen aan het onderzoek;

14. Serum alanineaminotransferase (ALAT) >1,5 x ULN (één keer herhalen is toegestaan);

15. Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid <60 ml/min;

16. Creatinekinase >3 x ULN (één keer herhalen is toegestaan);

17. Voorgeschiedenis van biliaire diversie;

18. Positief voor infectie met humaan immunodeficiëntievirus;

19. Voorgeschiedenis van maligne hypertensie;

20. Systolische bloeddruk >160 mmHg of diastolische bloeddruk >100 mmHg bij de screening of randomisatie en bevestigd bij een ongepland bezoek;

21. Triglyceriden >5,7 mmol/l (500 mg/dl) bij de screening en bevestigd bij een herhaalde test;

22. Actieve, ernstige aandoening met een waarschijnlijke levensverwachting <2 jaar;

23. Actief misbruik van drugs, waaronder geïnhaleerde of geïnjecteerde geneesmiddelen binnen het jaar vóór de screening;

24. Gebruik van uitgesloten geneesmiddelen of handelingen vermeld in rubriek 5.6.1;

25. Deelname aan een onderzoek met een experimenteel nieuw geneesmiddel binnen de 30 dagen voor randomisatie; of

26. Een andere aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de naleving of voltooiing van het onderzoek zou belemmeren, of het welzijn van de patiënt in gevaar zou brengen.

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:	19-04-2017
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MGL-3196
Generieke naam:	MGL-3196

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
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	EUCTR2016-002315-17-NL
CCMO	NL58872.018.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-01-2018
Totaal aantal deelnemers: 24

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries