

Een open-label, enkelarmig, multicenter proefonderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ALN-PCSSC bij proefpersonen met homozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 09-01-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primair Het effect kenmerken van 90 en 180 dagen subcutane ALN-PCSSC op de procentuele verandering van lage-dichtheid lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) vanaf dag 1 bij proefpersonen met homozygote familiale hypercholesterolemie Secundair- Het effect...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45636

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ORION-2

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie, hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: The Medicines Company

Overige ondersteuning: The Medicines Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALN-PCSSC, homozygote familiale hypercholesterolemie, Open-Label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoeksmiddel (ALN-PCSSC) zal worden toegediend door middel van subcutane injectie (SC) als formulering van ALN-60212. Het zal worden geleverd als steriele ampul van 100 mg (200 mg/mL oplossing) voor subcutane injectie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair(e) eindpunt(en):

- * Absolute verandering en procentuele verandering in LDL-C
- * Absolute verandering en procentuele verandering in PCSK9-spiegels
- * Absolute verandering en procentuele verandering in overige totale cholesterol, triglyceriden, HDL-C, non-HDLC, VLDL- C, Apo-A1, Apo-B en Lp(a)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verhoogde LDL-C is angetoond in meerdere studies als een van de belangrijkste risicofactoren voor coronaire hartziekte (CHZ) met een doorlopend en geclassificeerd verband tussen plasma concentratie van LDL-C en risico op CHD. Daarnaast een grote meta-analyse van 21 studies met statines heeft laten zien dat voor elke 1 mmol/L (39 mg/dL) verlaging van LDL-C (met statine therapie), er is ook een geschatte vermindering van 22% in cardiovasculaire gevallen. Terwijl statines is een vaak gekozen behandeling voor hyperlipidemie en

primaire en secundaire middel ter preventie van atherosclerotische hart-en vaatziekten (ASCVD), er is nog steeds behoefte aan extra lipide-verlagende therapieën voor patiënten die het niveau van LDL-C niet bereiken. Bovendien, veel patiënten kunnen geen statinetherapie volgen omdat zij zijn ofwel intolerant voor statines als gevolg van bijwerkingen of vanwege andere negatieve gevolgen zoals verhogingen in de leverenzymen. Daarom blijft er nog steeds een duidelijke on vervulde medische noodzaak voor het verlagen van LDL-C, met name in bepaalde patiënten populaties.

Doel van het onderzoek

Primair

Het effect kenmerken van 90 en 180 dagen subcutane ALN-PCSSC op de procentuele verandering van lage-dichtheidlipoproteïne-cholesterol (LDL-C) vanaf dag 1 bij proefpersonen met homozygote familiale hypercholesterolemie

Secundair

- Het effect van ALN-PCSSC beoordelen op:
- Absolute verandering en procentuele verandering in LDL-C vanaf dag 1 tot elk daaropvolgende bezoek tot aan dag 180 of laatste bezoek.
- Absolute verandering en procentuele verandering in PCSK9
- Absolute verandering en procentuele verandering in totaal cholesterol, triglyceriden, HDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, Apo-A1, Apo-B en Lp(a) vanaf dag 1 tot elk daaropvolgend bezoek tot aan dag 180 of laatste bezoek.
- De veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid beoordelen van ALN-PCSSC bij proefpersonen met homozygote familiale hypercholesterolemie

Verkenkend:

- Evaluatie van de vorming van anti-drug antistoffen (ADA) als reactie op ALN-PCSSC
- De reactie beoordelen van LDL-C aan de hand van onderliggende causale mutaties van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Onderzoeksopzet

Een fase II, open label, eenarmig, multicenter proefonderzoek onder proefpersonen met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksmiddel (ALN-PCSSC) zal worden toegediend door middel van subcutane

injectie (SC) als formulering van ALN-60212. Het zal worden geleverd als steriele ampul van 100 mg (200 mg/mL oplossing) voor subcutane injectie.

Inschatting van belasting en risico

Dieet, vasten voor de bloedafnames

Contactpersonen

Publiek

The Medicines Company

8 Sylvan Way
Parsippany NJ 07054
US

Wetenschappelijk

The Medicines Company

8 Sylvan Way
Parsippany NJ 07054
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen en vrouwen, * 12 jaar met een diagnose van homozygote familiale hypercholesterolemie die is bevestigd door genetisch onderzoek of door een klinische diagnose op basis van een geschiedenis van een onbehandelde LDL-C concentratie van >500 mg/dl (13 mmol/L) in combinatie met ofwel xanthomen voor het 10e levensjaar of aanwijzingen voor heterozygote familiale hypercholesterolemie bij beide ouders.
2. Stabiël op vetarm dieet
3. Stabiël op bestaande, lipidenverlagende behandelingen (zoals statines, cholesterolabsorptieremmers, galzuurbindende harsen, of combinaties daarvan) gedurende ten minste 4 weken waarbij gedurende de deelname aan het onderzoek geen wijzigingen in medicatie of dosering gepland zijn.
4. Nuchtere centrale lab LDL-C concentratie >130 mg/dl (3,4 mmol/l) en triglycerideconcentratie < 400 mg/dl (4,5 mmol/l),
5. Lichaamsgewicht bij screening 40 kilo of meer.
6. Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn een schriftelijk toestemmingsformulier in te vullen voor aanvang van aan het onderzoek gerelateerde procedures (als de proefpersoon jonger dan 18 jaar is, moet schriftelijke toestemming worden verkregen van de voogd of wettelijk gemachtigde, met mondelinge toestemming van het kind).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. LDL of plasma-afereze binnen 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek, en geen plannen dit gedurende het onderzoek te ondergaan, vanwege de problemen met het in stand houden van stabiele LDL-C concentraties tijdens afereze.
2. Gebruik van Mipomersen of Lomitapide binnen 5 maanden voorafgaand aan de screening.
3. Eerdere behandeling met monoklonale antistoffen tegen PCSK9 binnen 8 weken voorafgaand aan de screening.
4. Hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV, of laatst bekende linkerventrikel-ejectiefraction <30% of enige vorm van hartritmestoornis in de afgelopen 3 maanden die niet onder controle wordt gehouden met medicatie.
5. Myocardinfarct, onstabiel angina, percutane coronaire interventie (PCI), bypassgraft kransslagader of CVA binnen 3 maanden voor deelname
6. Geplande hartoperatie of revascularisatie
7. Ongecontroleerde ernstige hoge bloeddruk: systolische bloeddruk >180 mmHg of diastolische bloeddruk >110 mmHg ondanks gebruik van antihypertensiva.
8. Slecht gecontroleerde diabetes mellitus, zoals geglycosileerd hemoglobine A1c (HbA1c) >10,0%.
9. Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) <30 ml/min/1,73m²
10. Actieve leveraandoening gedefinieerd als enige bekende actuele besmettelijke, neoplastische of metabole pathologie van de lever of onverklaarde alanine-aminotransferase

(ALAT), aspartaat-aminotransferase (ASAT) verhoging van > 3x bovengrens van normaal (ULN) bij screening bevestigd door herhaalde meting met ten minste 1 week er tussen.

11. Creatinekinase (CK) > 5x ULN zonder bekende oorzaak

12. Andere ernstige co-morbiditeit waarbij de levensverwachting van de proefpersoon korter is dan de duur van het onderzoek (bijvoorbeeld acute systemische infectie of andere ernstige aandoeningen).

13. Voorgeschiedenis van maligne aandoeningen, met uitzondering van behandeld basaalcelcarcinoom >5 jaar voor screening.

14. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of die zwanger kunnen worden (ook adolescente vrouwen die menstrueren en seksueel actief zijn) en die niet bereid zijn ten minste twee vormen van anticonceptie te gebruiken (zoals orale anticonceptie, barrièremethoden, goedgekeurde anticonceptie-implantaten, langwerkende injecteerbare anticonceptie, spiraaltje) gedurende de hele periode van het onderzoek. Uitzonderingen op dit criterium:

a. Vrouwen >2 jaar na de menopauze (gedefinieerd als 1 jaar of langer sinds laatste menstruatie) EN ouder dan 55 jaar.

b. Postmenopauzale vrouwen (zie definitie hierboven) en jonger dan 55 jaar met een negatieve

zwangerschapstest binnen 24 uur na begin van onderzoek

c. Vrouwen die ten minste 3 maanden voor het begin van het onderzoek zijn gesteriliseerd

d. Adolescente vrouwen die nog niet menstrueren

15. Mannen die niet bereid zijn een geaccepteerde vorm van anticonceptie te gebruiken gedurende de hele onderzoeksperiode (zoals condoom met zaaddodend middel).

16. Bekende voorgeschiedenis van alcohol en/of drugmisbruik in de voorgaande 5 jaar.

17. Alle aandoeningen die volgens de onderzoeker de uitvoering van het onderzoek zouden kunnen hinderen, zoals, maar niet beperkt tot:

a. Niet geschikt voor dit onderzoek, waaronder proefpersonen die niet met de onderzoeker kunnen communiceren of samenwerken.

b. Proefpersonen die de eisen van het protocol, de instructies en de door het onderzoek opgelegde beperkingen, de aard, omvang en mogelijke gevolgen van het onderzoek niet kunnen begrijpen (waaronder proefpersonen van wie de medewerking twijfelachtig is door drugmisbruik of afhankelijkheid van alcohol).

c. Proefpersonen die niet kunnen voldoen aan de eisen van het protocol, de instructies en de door het onderzoek opgelegde beperkingen (zoals weigerachtige houding, vervolgbezoeken niet kunnen afleggen, onwaarschijnlijkheid dat ze het onderzoek zullen voltooien).

d. Een medische of chirurgische aandoening hebben waardoor deelname aan het onderzoek in de ogen van de onderzoeker een verhoogd risico zou geven voor de proefpersoon.

e. Een relatie hebben met, of verwant zijn aan, iemand die rechtstreeks betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek.

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:	09-02-2018
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2018
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	EUCTR2016-003376-49-NL
CCMO	NL59772.000.16