

Dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen met als doel de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid te karakteriseren van 24 weken evolocumab voor verlaging van *low-density lipoproteïne*-cholesterol (LDL-C) als toevoeging aan een dieet en lipidenverlagende medicatie, bij pediatrische proefpersonen van 10 tot en met 17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH)

Gepubliceerd: 24-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling: Het effect van 24 weken subcutane (SC) toediening van Evolocumab versus placebo, in aanvulling op de standaardzorg, evalueren op de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in LDL-C (low-density lipoproteïne...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47734

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Hypercholesterolemie bij kinderen - HeFH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbel-blind, Evolocumab, Familiaire hypercholesterolemie, Pediatrie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire hypothese is dat SC Evolocumab goed zal verdragen worden en zal resulteren in een grotere daling van LDL-C, gedefinieerd als de procentuele verandering van de baseline tot week 24, versus placebo, wanneer het wordt toegevoegd aan de standaardzorg, bij pediatrische proefpersonen van 10 tot 17 jaar met HeFH.

Secundaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: Procentuele verandering van de baseline tot week 24 in LDL-C.

Secundaire eindpunten:

- Gemiddelde procentuele verandering van de baseline tot weken 22 en 24 in LDL-C
- Verandering van de baseline tot week 24 in LDL-C

- Procentuele verandering van de baseline tot week 24 in de volgende parameters:

- Non-HDL-C

- ApoB

- Verhouding totale cholesterol/HDL-C

- Verhouding ApoB/ApoA1

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypercholesterolemie is een risico factor voor CHD bij mensen (Grundy et al, 2004), en meer dan 50 miljoenen patiënten worden hiervoor behandeld in VS en in Europa (Kuklina et al, 2011; Kotseva et al, 2009; Tolonen et al, 2005).

Verhoogde cholesterolspiegels die door geneesmiddelen moeten behandeld worden zijn zeldzaam bij kinderen maar kinderen met familiale hypercholesterolemie (FH), een autosomale dominante toestand, meestal komen van een verinderde LDLR functie (Rader et al, 2003), en die kinderen vertonen dan verhoogde LDL-C . FH is een genetische toestand, and prevalentie bij kinderen is vergelijkbaar aan degene in volwassenen. Bij kinderen kunnen we FH identificeren door de combinatie van verhoogde LDL-C en positieve familiale voorgeschiedenis van hypercholesterolemie en/of premature hartziekte. Ongeveer 1 van 200 tot 500 mensen in de wereld leiden aan HeFH (National Collaborating Centre, 2008; Nordestgaard et al, 2013; Rader et al, 2003).

Als vergelijking, is HoFH aanwezig bij ongeveer 1 bij 1 000 000 mensen (Goldstein et al, 2001). Zonder behandeling leiden die patiënten aan ernstige hypercholesterolemie, en ontwikkelen ze premature coronaire vaatziekte, met verhoogde risico voor premature cardiovasculaire overleden (Rader et al, 2003). Bij volwassenen, zijn hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitoren (statines) de standard behandeling voor beide HeFH en HoFH (Grundy et al, 2004), omdat de statinen de endogene cholesterol biosynthesis inhiberen, en LDR up-reguleren (verhoging van de activiteit van LDR) (Rader et al, 2003).

Statinen verminderen de mortaliteit bij deze populatie (Raal et al, 2011), maar cholesterolspiegels kunnen nog te hoog blijven bij FH patiënten zelfs met dieet, behandeling en oefeningen.

Pediatrische guidelines in de Verenigde Staten (Daniels and Greer, 2008;McCrindle et al, 2007; Kavey et al, 2006) raden aan om farmacologische behandeling toe te voegen nadat initiële behandeling met gewijzigde levenswijze niet gelukt is bij kinderen van meer dan 10 jaar oud, met een LDL-C: ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) voor het hoogste risico (eg, diabetes mellitus)

≥ 160 mg/dL (4.1 mmol/L) voor intermediair risico (eg, ≥ 2 andere CHD risico factoren, familiale voorgeschiedenis van CAD)

≥ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) voor de laagste risico (geen cardiovasculaire risico factoren)

De behandelingsguidelines van de European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS; Reiner et al, 2011) en van de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE; National Collaborating Centre, 2008) raden aan om statine behandeling te geven aan kinderen die meer dan 10 jaar oud zijn, met HeFH of HoFH, en farmacologische behandeling voor patiënten met HoFH die jonger zijn (Reiner et al, 2011). Wanneer een kind met FH heel hoge LDL-C en/of cardiovasculaire risico heeft, bile acid sequestrants en ezetimibe kunnen ook aangeraden worden, ook in combinatie.

Met de huidige behandelingen kunnen de LDL-C spiegels verminderd worden, maar nieuwe behandelingen, die kunnen gebruikt worden alleen of samen met andere geneesmiddelen om de LDL-C spiegels efficiënt te verminderen, kunnen gunstig zijn voor beide volwassene en pediatrie patiënten met ernstige hoge cholesterolspiegels.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het effect van 24 weken subcutane (SC) toediening van Evolocumab versus placebo, in aanvulling op de standaardzorg, evalueren op de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) bij pediatrie patiënten van 10 tot 17 jaar met HeFH.

Secundaire werkzaamheid doelstellingen: De effecten van SC Evolocumab versus placebo, in aanvulling op de standaardzorg, evalueren op de gemiddelde procentuele verandering van de baseline tot weken 22 en 24 en de verandering van de baseline tot week 24 in LDL-C, en op de procentuele verandering van de baseline tot week 24 in non-HDL-C (non-high-density lipoprotein cholesterol), Apolipoproteïne B (ApoB), de verhouding totale cholesterol/HDL-C, en de verhouding ApoB/Apolipoproteïne A-1 (ApoA1), bij pediatrie patiënten van 10 tot 17 jaar met HeFH

Secundaire veiligheid doelstellingen: De veiligheid van SC Evolocumab versus placebo, in aanvulling op de standaardzorg, evalueren bij pediatrie patiënten van 10 tot 17 jaar met HeFH

Secundaire farmacokinetische doelstelling: De (PK) blootstelling karakteriseren

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, multicentrische, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen. De patiënten zijn geschikt voor screening als ze 10 tot 17 jaar zijn op het moment van de randomisatie en als ze voldoen aan de lokaal toepasbare diagnostische criteria voor HeFH. Patiënten die in aanmerking worden genomen voor inclusie, zullen screeningevaluatie ondergaan, waaronder laboratoriumscreening uitgevoerd door het centraal laboratorium. Ongeveer 150 geschikte patiënten zullen volgens een 2:1

verhouding gerandomiseerd worden om gedurende 24 weken maandelijks Evolocumab of placebo te ontvangen. De randomisatie zal gestratificeerd worden volgens LDL-C bij de screening (< 160 mg/dL [4,1 mmol/l] versus $\geq$ 160 mg/dL) en leeftijd (< 14 jaar versus $\geq$ 14 jaar).

De studie omvat de verzameling van stalen voor de ontwikkeling van biomarkers. Indien de lokale wetgeving dit toelaat, zullen de personen uitgenodigd worden om hun toestemming te geven voor farmacogenetische analyses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen op een 2:1 verhouding gerandomiseerd worden om gedurende 24 weken maandelijks Evolocumab of placebo te ontvangen, i.e. 3 spuitjes subcutaan een keer per maand.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen zullen naar het ziekenhuis moeten komen voor screening en nadien studieprocedures. Mogelijke risico's zijn verbonden aan onderzoeksgeneesmiddel.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
LK Breda 4817
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
LK Breda 4817
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- jongen of meisje tussen 10 en 17 jaar op het moment van randomizatie
- diagnose gesteld van heterozygote familiale hypercholesterolemie aan de hand van lokale diagnostische criteria
- patiënt moet op een stabiele statinebehandeling staan van minstens 4 weken alvorens screening van LDL-C, en volgens de onderzoeksarts is geen hogere dosis nodig
- Nuchtere LDL-C waarde bij screening moet $\geq 130\text{mg/dl}$ (3.4 mmol/L)
- Triglyceriden nuchter $\leq 400\text{ mg/dL}$ (4.5 mmol/L)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Type 1 diabetes- ongecontroleerde diabetes type 2 ($\text{HbA1c} > 8,5\%$) of nieuwe diagnose van verzwakte glucose tolerantie
- onbehandelde of ongecontroleerde hyper/hypo thyroidisme
- matige tot erge nierdysfunctie met een $\text{eGFR} < 30\text{ ml/min/1.73m}^2$ bij screening
- aanhoudende ziekte van de lever of lever dysfunctie (AST of $\text{ALT} > 2$ keer ULN bij screening)
- CK > 3 keer ULN bij screening
- bekende actieve infectie of grote hematologische, nier-, metabolische, gastrointestinale of endocriene aandoening volgens de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2016
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Repatha
Generieke naam:	Evolocumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
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	EUCTR2014-002277-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02392559
CCMO	NL52822.018.16