

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van evinacumab bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Gepubliceerd: 26-02-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is:* Het aantonen van de vermindering van low-density-lipoproteïnecholesterol (LDL-C) met evinacumab 15 mg/kg intraveneus (IV) in vergelijking met placebo na 24 weken bij patiënten met homozygote familiale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48741

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R1500-CL-1629 (0456/0136)

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

erfelijk abnormaal hoog cholesterolniveau, homozygote familiale hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: by the study sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: evinacumab (REGN1500), fase 3, homozygote familiale hypercholesterolemie (FH)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de percentage verandering in gecalculeerd LDL-C van aanvang tot week 24.

Secundaire uitkomstmaten

- * Procentuele verandering van Apo B van aanvang tot week 24
- * Procentuele verandering van niet-HDL-C van aanvang tot week 24
- * Procentuele verandering van TC van aanvang tot week 24
- * Aandeel patiënten met * 30% afname van LDL-C in week 24
- * Aandeel patiënten met * 50% afname van LDL-C in week 24
- * Aandeel patiënten met berekende LDL-C < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) in week 24
- * Verandering in berekende LDL-C van aanvang tot week 24.
- * Aandeel patiënten dat voldoet aan de EU-geschiktheidscriteria voor aferese (zie Duitse aferesewerkgroep) van de uitgangswaarde tot week 24
- * Het percentage patiënten dat voldoet aan de Amerikaanse criteria voor aferese (zie de Amerikaanse [National Lipid Association] criteria voor lipideaferese) van de uitgangswaardebepaling tot week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypothese: Blockade van ANGPTL3 met evinacumab zal LDL-C verlagen in patiënten met HoFH.

Homozygote familiäre hypercholesterolemie (HoFH) is een zeldzame en ernstige genetische aandoening die resulteert in ernstig verhoogd low-density-lipoproteïnecholesterol (LDL-C) en versnelde hart- en vaatziekte (HVZ). Familiäre hypercholesterolemie is het resultaat van mutaties in de low-density-lipoproteïne-receptor (LDLR).

HoFH wordt vaak veroorzaakt door mutaties in beide allelen van het LDLR-gen en resulteert in de verminderde klaring van LDL-deeltjes uit het plasma. Patiënten met HoFH hebben ernstige hypercholesterolemie, vaak 3 tot 6 maal de normale waarde (500 tot 1000 mg/dl), wat kan leiden tot een buitengewoon hoog risico op het ontwikkelen van premature atherosclerose, evenals valvulaire en supralvalvulaire stenose.

Veel van de therapieën voor hypercholesterolemie zijn gericht op het stimuleren en doen toenemen van de activiteit van het LDLR. Een deel van de basis voor de ongevoeligheid voor de behandelingen is gekoppeld aan de mutaties in het LDLR die HoFH veroorzaken. De aanwezigheid van mutaties in beide LDLR-allelen kan leiden tot veel minder effectiviteit voor therapieën die afhankelijk zijn van het LDLR als onderdeel van hun werkingsmechanisme. Voorbeelden van dergelijke therapieën omvatten statines en PCSK9-remmerantilichamen.

Ondanks de behandeling met lipidenmodificerende therapieën (LMT's), zoals farmacologische middelen, evenals mechanische verwijdering door lipide-afereze, blijven veel patiënten met HoFH ver van hun LDL-C-behandelingsdoel. Daarom blijft de behoefte aan intensievere behandeling bij HoFH bestaan, met name voor patiënten met dubbele nulmutaties.

Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) is onlangs naar voren gekomen als een potentieel doelwit voor behandeling van verhoogde triglycerideniveaus (TG's) en voor behandeling van verhoogde niveaus LDL-C, beide risicofactoren voor de ontwikkeling van HVZ. ANGPTL3 werkt als een natuurlijke remmer van lipoproteïnelyase, een endotheelgebonden enzym dat betrokken is bij de hydrolyse van triglyceriden aan very-low-density-lipoproteïnen en chylomicron-lipoproteïnen. Het remmen van ANGPTL3 kan een zinvolle en goed verdragen strategie zijn voor het verlagen van serum-LDL-C en -TG's.

Evinacumab (REGN1500) is een volledig menselijk mAb, gemaakt met het VelocImmune-technologieplatform van Regeneron, dat zich specifiek bindt aan ANGPTL3. Experimenten uitgevoerd bij dieren tonen aan dat toediening van evinacumab resulteert in een verlaging van serum-LDL-C en serum-TG's.

In een fase 1, voor het eerst bij mensen uitgevoerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek met een enkelvoudige oplopende dosis, is een maximale gemiddelde verlaging van LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde van 27,8%

waargenomen op dag 15 in de 20 mg/kg IV-groep (n = 11) vergeleken met een verlaging van 4,5% in de placebo-IV-groep (n = 12).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met meervoudige oplopende dosissen werd een gemiddelde procentuele verlaging van LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde bereikt van 34,7% op dag 57. De patiënten die om de 2 weken evinacumab 300 mg SC kregen (Q2W), bereikten een gemiddelde procentuele verlaging van LDL-C van 33,4% ten opzichte van de uitgangswaarde. Evinacumab werd goed verdragen in doses tot 20 mg/kg IV Q4W.

In een open-label, proof-of-concept-onderzoek met één groep bij patiënten met HoFH (onderzoek R1500-CL-1331) toonde evinacumab een gemiddelde procentuele verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde aan van 49,2% (n = 9) in week 4 met een duur van het effect van ten minste 10 weken na een dosis van 15 mg/kg IV (n = 7). Een piekgemiddeldereeductie van 52,1% werd waargenomen in week 6. Drie patiënten die deelnamen aan onderzoek R1500-CL-1331, zijn homozygoot voor nulmutaties in het LDLR. Evinacumab zorgde voor een significante afname van LDL-C bij deze 3 nul/nul HoFH-patiënten (26-44% verandering in LDL-C in week 4).

Evinacumab werd in deze onderzoeken op alle dosisniveaus goed verdragen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is:

- * Het aantonen van de vermindering van low-density-lipoproteïnecholesterol (LDL-C) met evinacumab 15 mg/kg intraveneus (IV) in vergelijking met placebo na 24 weken bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- * Het beoordelen van het effect van evinacumab 15 mg/kg IV op andere lipidenparameters (zoals apolipoproteïne B [Apo B], niet-high-density-lipoproteïnecholesterol [HDL-C], totaal-cholesterol [TC]) bij patiënten met HoFH
- * Het beoordelen van het effect van evinacumab in het bereiken van het LDL-C-doel
- * Het beoordelen van het effect van evinacumab op de geschiktheid voor aferese (met behulp van de Duitse en Amerikaanse aferesecriteria)
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab 15 mg/kg bij patiënten met HoFH
- * Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van evinacumab bij patiënten met HoFH
- * Het beoordelen van de mogelijke ontwikkeling van anti-evinacumab-antilichamen

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit 4 perioden: een tot 8 weken durende inlooperperiode (voor patiënten die HoFH genotypering moeten krijgen, voor patiënten bij wie de medische achtergrond met lipidenmodificerende therapie (LMT) niet stabiel was

voorafgaand aan de screening of waarvan de aferese-instellingen en/of -schema ten minste 8 weken voorafgaand aan de screening niet stabiel zijn geweest), een screeningsperiode van 2 weken, een dubbelblinde behandelingsperiode van 24 weken (double-blind treatment period, DBTP) en een 24 weken durende open-label behandelingsperiode (open-label treatment period, OLTP), en een opvolgingsperiode van 24 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel voor die patiënten die ervoor kiezen niet deel te nemen aan het open-label onderzoek. Patiënten die geen aferesetherapie ondergaan, patiënten die ten minste 8 weken vóór het screeningsbezoek een stabiel afereseschema hebben gevolgd, en patiënten met stabiele medische achtergrond met LMT (indien van toepassing) gedurende ten minste 4 weken vóór het screeningsbezoek (6 weken voor fibraten, 8 weken voor propteïne convertase subtilisine/kexine type 9 [PCSK9]-remmerantilichamen, 12 weken voor lomitapide, 24 weken voor mipomersen), starten met een screeningsperiode van 2 weken. Patiënten die aan alle inclusiecriteria en aan geen enkele van de exclusiecriteria voldoen, worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd om evinacumab 15 mg/kg IV elke 4 weken (Q4W) of overeenstemmende placebo IV Q4W voor het dubbelblinde gedeelte van het onderzoek (24 weken) te ontvangen. De randomisatie wordt gestratificeerd op aferesebehandeling (Ja, Nee) en regio (Japan, rest van de wereld). Na het voltooien van de DBTP starten alle patiënten met een OLTP van 24 weken en ontvangen zij open-label evinacumab 15 mg/kg IV Q4W. Na voltooiing van de OLTP van 24 weken kunnen alle patiënten die dit onderzoek met succes hebben afgerond de gelegenheid krijgen deel te nemen aan een afzonderlijk open-label (OL)-onderzoek. Alle patiënten die worden ingeschreven in het aparte OL-onderzoek, blijven open-label evinacumab met een dosis van 15 mg/kg IV Q4W ontvangen. Patiënten die niet deelnemen aan het afzonderlijke open-label onderzoek, ondergaan een opvolging van 24 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de dubbelblinde behandelingsperiode worden in aanmerking komende patiënten ingeschreven om evinacumab 15 mg/kg IV Q4W te ontvangen. In het open-label gedeelte van het onderzoek ontvangen vanaf week 24 alle patiënten evinacumab 15 mg/kg IV Q4W.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met HoFH hebben extreem hoge LDL-C-waarden, zijn ver van hun streefniveau en hebben aanzienlijke reducties nodig om hun doel te bereiken. Ondanks de goedkeuring van nieuwere behandelingen, waaronder evolocumab, lomitapide en mipomersen, blijft de behoefte aan intensievere therapieën bestaan. Evinacumab kan een nieuwe toevoeging aan de mogelijkheden voor LMT zijn, die kan bijdragen aan het verlagen van de LDL-C van patiënten met HoFH. Zoals hierboven vermeld, toonde evinacumab in onderzoek R1500-CL-1331 een gemiddelde procentuele verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van 49,2%

(n = 9) in week 4, met een effectduur van ten minste 10 weken na een dosis van 15 mg/kg IV (n = 7). Een piekgemiddeldereeductie van 52,1% werd waargenomen in week 6. Drie patiënten in het onderzoek zijn homozygoot voor nulmutaties in het LDLR. Behandeling met evinacumab bij deze moeilijk behandelbare patiënten verlaagde het LDL-C met gemiddeld 37,3% in week 4, met piekverlagingen tot 59,5%. Op basis van deze gegevens wordt verwacht dat toevoeging van evinacumab aan bestaande behandelingen zal leiden tot significante LDL-C-reducties in de HoFH-populatie. De hoeveelheid bewijs uit de statineliteratuur toont aan dat de relatie tussen LDL-C-verlaging en reductie van het aantal CV-voorvallen ongeveer lineair is en dat er voor elke mmol/l (38,7 mg/dl) verlaging van LDL-C een overeenkomstige risicoreductie bestaat van 22% voor CV-voorvallen (Cholesterol Treatment Trialists* Collaboration 2010). Bovendien versterken de resultaten van de recente uitkomstenonderzoeken met ezetimibe (IMPROVE-IT [Cannon 2015], alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES [Steg 2018]) en evolocumab (FOURIER [Sabatine 2017]) dit concept, door het bieden van aanvullend bewijs voor de relatie tussen LDL-C-verlaging en reductie van CV-voorvallen en het belang voor patiënten om hun LDL-C-doel te bereiken. In het kader van dit onderzoek in de HoFH-patiëntenpopulatie kan een extra verlaging van LDL-C de patiënten dichterbij hun LDL-C-doel brengen, wat zich kan vertalen in significante voordelen. Er wordt ook verwacht dat de behandeling met evinacumab goed wordt verdragen en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft. De verzamelde veiligheidsinformatie van de voltooide en lopende klinische onderzoeken wordt gekenmerkt door het ontbreken van belangrijke geïdentificeerde risico's. Er zijn potentiële risico's, waaronder systemische overgevoelighedsreacties, immunogeniciteit en embryofoetale toxiciteit. Deze risico's worden beheerd door zorgvuldige selectie en monitoring van de patiënt. Voor het potentiële risico op embryofoetale toxiciteit bestaat een strikt risicobeheersingsplan, inclusief vereisten voor consistent gebruik van anticonceptie. Zie protocol pagina 25-26 voor meer informatie.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

1. Mannen en vrouwen * 12 jaar oud ten tijde van het screeningsbezoek
2. Diagnose van functionele HoFH
3. Als LDL-afereze wordt ondergaan, moet de LDL-afereze ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening zijn gestart en moet deze op een stabiel schema van wekelijks of om de week zijn en stabiele instellingen gedurende minstens 8 weken
4. Bereid zijn/haar gebruikelijke laagvet- of hartgezond dieet voor de duur van het onderzoek consequent te handhaven, NB: Andere protocol gedefinieerde inclusie/exclusiecriteria kunnen van toepassing zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

1. LDL-C-niveau < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) bij het screeningsbezoek.
2. Medische achtergrond van LMT (indien van toepassing) die niet stabiel was vóór het screeningsbezoek
3. Lipiden-afereseschema (elke 7 of 14 dagen)/afereze-instellingen (indien van

toepassing) die ten minste 8 weken voor het screeningsbezoek niet stabiel waren

4. Gebruik van nutraceuticals of zonder recept verkrijgbare behandelingen waarvan bekend is dat deze lipiden beïnvloeden, in een dosis/hoeveelheid die niet stabiel is gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
5. Aanwezigheid van een klinisch significante, ongecontroleerde endocriene ziekte waarvan bekend is dat deze invloed heeft op serumlipiden of lipoproteïnen
6. Nieuw gediagnosticeerde (binnen 3 maanden voorafgaand aan het randomisatiebezoek) diabetes mellitus of slecht gecontroleerde diabetes (HbA1c > 9%)
7. Voorgeschiedenis van een MI, onstabiele angina die tot ziekenhuisopname heeft geleid, coronaire bypassgraftoperatie, percutane coronaire interventie, ongecontroleerde hartritmestoornissen, carotisoperatie of stenting, beroerte, transiënte ischemische aanval, klepvervangingschirurgie, carotisrevascularisatie, endovasculaire procedure of chirurgische interventie voor perifere vaatziekte binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
8. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
9. Seksueel actieve vrouwen die kinderen kunnen krijgen [WOCBP] die niet bereid zijn een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken voorafgaand aan de initiële dosis, tijdens het onderzoek en 24 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel
10. Seksueel actieve mannen die niet bereid zijn om vormen van medisch aanvaardbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandelperiode met het onderzoeksmiddel en gedurende 24 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel, NB: Andere protocol gedefinieerde inclusie/exclusiecriteria kunnen van toepassing zijn.

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: 08-10-2018
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: evinacumab
Generieke naam: evinacumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
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	EUCTR2017-001388-01-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03399786
CCMO	NL64510.018.18