

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar AKCEA-APOCIII-LRX subcutaan toegediend aan proefpersonen met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS)

Gepubliceerd: 21-12-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstelling: Evalueren van de effectiviteit van ISIS 678354 in vergelijking met placebo op de procentuele verandering in nuchter triglyceride (TG) vanaf baseline
Secundaire doelstellingen • Deel van de proefpersonen dat een verlaging $\geq$...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52139

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 678354-CS3

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Familiair chylomicronemiesyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AKCEA-APOCIII-LRx, Familiair chylomicronemiesyndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de procentuele verandering in nuchter TG vanaf baseline na 6 maanden (gemiddelde van week 23, 25 en 27) vergeleken met placebo

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- Het primaire eindpunt is de procentuele verandering in nuchter TG vanaf baseline na 12 maanden (gemiddelde van week 51 en 53) vergeleken met placebo
- Deel van de proefpersonen dat een verlaging van $\geq 40\%$ in nuchter TG vanaf baseline bereikt na 6 maanden vergeleken met placebo
- Procentuele verandering in nuchter apoB-48 vanaf baseline na 6 maanden vergeleken met placebo
- Deel van de proefpersonen dat nuchter TG ≤ 750 mg/dl bereikt na 6 maanden vergeleken met placebo
- Deel van de proefpersonen dat nuchter TG ≤ 500 mg/dl bereikt na 6 maanden vergeleken met placebo
- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis gedurende de behandelperiode (week 1 tot en met week 53) vergeleken met placebo, bij proefpersonen met ≥ 2 beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis in de 5

jaar voorafgaand aan inclusie

- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis gedurende de behandelperiode (week 1 tot en met week 53) vergeleken met placebo
- Deel van de proefpersonen dat een verlaging van $\geq 70\%$ in nuchter TG vanaf baseline bereikt na 6 maanden vergeleken met placebo
- Deel van de proefpersonen dat nuchter TG ≤ 500 mg/dl bereikt na 6 maanden vergeleken met placebo

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familial Chylomicronemiasyndroom (FCS) is een erfelijke ziekte die wordt gekenmerkt door ernstige hypertriglyceridemie en chylomicronemie. Het is een zeldzame autosomaal recessieve ziekte die kan worden gediagnosticeerd in de kindertijd of op volwassen leeftijd. FCS wordt gekenmerkt door frequente en ernstige buikpijn, repetitieve koliekpijn, herhaalde episodes van potentieel fatale acute pancreatitis, en bij kinderen, kan resulteren in een mislukking om te groeien. Tijdens vasten zijn de plasma triglyceriden (TG) niveaus in FCS patiënten meestal 10-voudig tot 100-voudig boven normaal (1.500 tot 15.000 mg / dL), ondanks extreme dieet om vet te beperken (20 g of ongeveer 15-20% van de dagelijkse calorie-inname). De etiologie van extreme hypertriglyceridemie in FCS wordt beschouwd als ineffectief TG klaring. ApoC-III is een belangrijke regulator van het lipoproteïenmetabolisme en speelt een centrale rol in het reguleren van de plasma-TG niveaus. De studie drug, ISIS 678354, is ontworpen om de hoeveelheid apoC-III in het bloed te verminderen. Het verminderen van de hoeveelheid apoC-III in het bloed kan helpen bij het verlagen van de hoeveelheid TG en chylomicrons. Dit resulteert hopelijk in het verminderen van een aantal symptomen van FCS patiënten die gerelateerd zijn aan hoge TG gehalten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Evalueren van de effectiviteit van ISIS 678354 in vergelijking met placebo op de procentuele verandering in nuchter triglyceride (TG) vanaf baseline

Secundaire doelstellingen

- Deel van de proefpersonen dat een verlaging $\geq$ van 40% in nuchter TG vanaf baseline bereikt
- Procentuele verandering in nuchter apoB-48 vanaf baseline
- Deel van de proefpersonen dat nuchter TG $\leq$ 750 mg/dl (8,4 mmol/l) bereikt
- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis bij proefpersonen met $\geq$ 2 beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis in de 5 jaar voorafgaand aan inclusie
- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis
- Deel van de proefpersonen dat een verlaging van $\geq$ 70% in nuchter TG vanaf baseline bereikt
- Deel van de proefpersonen dat nuchter TG $\leq$ 500 mg/dl (5,7 mmol/l) bereikt

Aanvullende/verkennde doelstellingen

Door de proefpersoon gerapporteerde buikpijn, andere FCS-gerelateerde symptomen, eetpatroon, en gevolgen, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), cognitieve functie, en bezoeken aan de spoedpost, incidentie van ziekenhuisopnames ongeacht de reden en totaal aantal dagen in het ziekenhuis

Veiligheidsdoelstelling

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ISIS 678354

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd. Geschikte proefpersonen beginnen met een screeningsperiode van ongeveer 4 weken (hooguit 8 weken) bestaande uit een dieetstabilisatie-/aanlooperperiode van minimaal 2 weken voor proefpersonen die nog geen stabiel dieet volgen, en een kwalificatieperiode van ongeveer 2 weken. Na kwalificatie worden ongeveer 60 geschikte proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor cohort A (50 mg) of cohort B (80 mg) en elk cohort wordt verder gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor ontvangst van ISIS 678354 of placebo in een behandelperiode van 53 weken. Proefpersonen in cohort A krijgen 50 mg ISIS 678354 eenmaal in de 4 weken of een bijpassende hoeveelheid placebo (0,5 ml) in de weken 1-49 van de behandelperiode. Proefpersonen in cohort B krijgen 80 mg ISIS 678354 eenmaal in de 4 weken of een bijpassende hoeveelheid placebo (0,8 ml) in de weken 1-49 van de behandelperiode. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van (1) pancreatitis in de voorgeschiedenis (binnen 10 jaar voor de screening) en (2) eerdere behandeling met volanesorsen. De voedingsadviezen starten bij aanvang van de periode waarin het dieet wordt gestabiliseerd en worden regelmatig herhaald gedurende de behandel- en follow-upperiode. Na het bezoek in week 53 kunnen de daarvoor geschikte proefpersonen ervoor kiezen om mee te doen aan een open-label vervolgonderzoek (OLE) indien goedkeuring is verleend door de institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijke ethische commissie (IRB/IEC) en de toepasselijke toezichthoudende organen. Proefpersonen die niet aan de OLE deelnemen, beginnen dan met de post-therapeutische evaluatieperiode van 13 weken. Het primaire eindpunt van het onderzoek wordt geëvalueerd nadat

de laatste proefpersoon het bezoek van week 53/het einde van de behandeling heeft afgerond en zal gebaseerd zijn op de procentuele verandering in nuchter TG vanaf baseline op het tijdstip van de primaire analyse (maand 6).

De patiënten, onderzoekers, onderzoeksmedewerkers, en de opdrachtgever moeten blind blijven voor de lipidendata (centraal en lokaal) vanaf de eerste dosis op dag 1 en vervolgens gedurende de rest van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ISIS 678354 of placebo wordt toegediend in de vorm van subcutane (SC) injecties. Er werd gekozen voor doses van 50 mg of 80 mg eenmaal elke 4 weken op grond van de preklinische gegevens en de farmacodynamische en veiligheidsanalyse van het fase 1-onderzoek met gezonde vrijwilligers met hypertriglyceridemie en het fase 2-onderzoek met proefpersonen met hypertriglyceridemie en vastgestelde cardiovasculaire ziekte (CVZ) of een hoog CVZ-risico.

Inschatting van belasting en risico

Last: Tijdens het onderzoek worden de proefpersonen gevraagd om 22 keer naar het ziekenhuis te komen. De proefpersonen zullen tijdens de behandelingsperiode om de 4 weken behandeld worden met ISIS 678354 of placebo, zij zullen de behandeling via onderhuidse injectie in hun buik, dijbeen of bovenarm krijgen, 13 keer in totaal. Er wordt een lichamelijk onderzoek en een harttracing (ECG) uitgevoerd en het gewicht, de lengte en de vitale functies worden gemeten. Urine en bloedonderzoek zal worden gedaan om de algemene gezondheid, zwangerschap, postmenopauzale status te controleren, voor genetisch onderzoek, en om te testen op HIV en hepatitis B en C. Informatie over ongewenste voorvallen zal worden verzameld tijdens de studiebezoeken. Dagelijks zullen de proefpersonen de FCS-symptomen en de dagelijkse dieetvoeding aanvullen om FCS-symptomen en veranderingen in hun voeding vast te leggen. Er zal een demografische vragenlijst, een gezondheids- en medicijnvragenlijst en een vragenlijst over de kwaliteit van leven worden afgenomen. Ook wordt de proefpersoon gevraagd geen alcohol te consumeren en een low-fat diet van niet meer dan 20 gram vet per dag te volgen gedurende de studie.

Risico: Mogelijke bijwerkingen van het studiemiddel en de onderzoeksprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Moet schriftelijk geïnformeerde toestemming (ondertekend en gedateerd) hebben gegeven en alle andere toestemmingen die verplicht zijn volgens de plaatselijk geldende wetten, en moet in staat zijn zich aan alle vereisten van het onderzoek te houden
2. Moet ten tijde van de geïnformeerde toestemming ≥ 18 jaar zijn
3. Diagnose van familiair chylomicronemiesyndroom (type 1 hyperlipoproteïnemie) via documentatie van bevestigd homozygoot, compound heterozygoot of dubbel heterozygoot voor 'loss-of-function' mutaties in genen die type 1 veroorzaken (zoals LPL, GPIHBP1, APOA5, APOC2, GPD1 of LMF1)
4. Nuchter TG ≥ 880 mg/dl (10 mmol/l) bij de screening. Als nuchter TG < 880 mg/dl is, mogen er tot 2 extra testen worden gedaan waarbij één test genoeg is om te kwalificeren
5. Voorgeschiedenis van pancreatitis (gedefinieerd als een geregistreerde diagnosestelling van acute pancreatitis of ziekenhuisopname of spoedeisende hulp [SEH] bezoek voor hevige buikpijn passend bij acute pancreatitis en waarvoor geen alternatieve diagnose is gesteld) in de 10 jaar voorafgaand aan screening. Proefpersonen zonder een geregistreerde voorgeschiedenis in de 10 jaar voorafgaand aan screening zijn ook geschikt, maar hun inclusie wordt

afgetopt op 35% (d.w.z. ≤ 21 van de 60 geplande proefpersonen)

6. Bereid om een dieet te volgen met ≤ 20 gram vet per dag gedurende het onderzoek

7. Bereid om alle door de Patiënt Gerapporteerde Resultaten in de loop van het onderzoek af te ronden, zoals beschreven in paragraaf 6.2.5.

8. Aan het volgende voldoen:

a. Vrouwen: mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven en moeten ofwel:

i. chirurgisch gesteriliseerd zijn (bijv. tubaligatie, hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale oöforectomie)

ii. postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als 12 maanden spontane amenorroe bij vrouwen > 55 jaar of, bij vrouwen ≤ 55 jaar oud, 12 maanden spontane amenorroe zonder andere medische oorzaak en FSH-waarden in het postmenopauzale bereik van het betreffende laboratorium)

iii. zich onthouden van seksuele relaties* ofwel

iv. in het geval van proefpersonen die seksuele relaties hebben waarbij een kind kan worden verwekt, instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 17 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel (ISIS 678354 of placebo)

b. Mannen: Operatief steriel, zich onthouden van seksuele relaties*, of in het geval van proefpersonen die seksuele relaties hebben waarbij een kind kan worden verwekt, instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot ten minste 17 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel (ISIS 678354 of placebo)

* Onthouding is alleen aanvaardbaar als volledige onthouding, d.w.z. indien in overeenstemming met de gewenste en gebruikelijke leefwijze van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of post-ovulatiemethoden), verklaring van onthouding voor de duur van het onderzoek en terugtrekken zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden

9. Atypische antipsychotica (zoals olanzapine en clozapine) zijn toegestaan indien voorafgaand aan screening al minimaal 3 maanden op een stabiele dosis en regime naar verwachting constant tot het einde van deelname aan dit onderzoek

10. De volgende gelijktijdige geneesmiddelen zijn toegestaan indien voorafgaand aan screening al minimaal 4 weken op een stabiele dosis en regime naar verwachting constant tot het einde van deelname aan dit onderzoek (incidenteel of onregelmatig gebruik van zelfzorgmiddelen (OTC) is toegestaan na goedkeuring door de onderzoeker):

a. Statinen, omega 3-vetzuren (medisch voorschrift en zelfzorgmiddelen), fibraten of andere lipidenverlagende medicatie. Proefpersonen die OTC omega 3-vetzuren gebruiken, moeten proberen om hetzelfde merk te blijven gebruiken tot het einde van het onderzoek

b. Antidiabetica

c. Bloeddrukverlagende geneesmiddelen

d. Orale antistollingsmiddelen (zoals warfarine, dabigatran, rivaroxaban en apixaban) in combinatie met reguliere medische controle

e. Tamoxifen, oestrogenen of progestinen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante afwijkingen in de anamnese (zoals eerder acuut coronair syndroom binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, ingrijpende operatie binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening) of bij lichamelijk onderzoek
2. Actieve pancreatitis binnen 4 weken voorafgaand aan screening
3. Screeningslaboratoriumwaarden als volgt, of andere klinisch significante afwijkingen in screeningslaboratoriumwaarden die een proefpersoon ongeschikt zouden maken voor inclusie in het onderzoek:
 - a. Aantal bloedplaatjes $< 100\text{K/mm}^3$ bij screening of kwalificatie. Als het aantal bloedplaatjes $< 100\text{K/mm}^3$ is, kunnen er tot 2 extra tests worden uitgevoerd om te kwalificeren bij zowel de screening als de kwalificatie.
 - b. Alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $> 3,0 \times$ bovengrens van de normaalwaarde (ULN).
 - c. Totaal bilirubine $> \text{ULN}$ tenzij als gevolg van syndroom van Gilbert
 - d. Geschatte GFR $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [bepaald met behulp van de CKD-EPI-formule voor creatinineklaring; (Levey et al. 2009)]
 - e. Verhouding eiwit-creatinine in de urine (UPCR) $\geq 500 \text{ mg/g}$ of verhouding albumine-creatinine in de urine (UACR) $\geq 300 \text{ mg/g}$
4. Niet onder controle gebrachte arteriële hypertensie (bloeddruk [BP] $> 160/100 \text{ mmHg}$)
5. Voorgeschiedenis van hemorragische diathese of coagulopathie of klinisch significante afwijking in de stollingsparameters bij screening
6. Actieve infectie waarvoor systemische antivirale of antimicrobiële behandeling nodig is die niet voltooid is voor onderzoeksdag 1 of actieve Covid-19 infectie met of zonder behandeling die niet op onderzoeksdag 1 niet zal zijn verdwenen.
7. Actieve infectie van humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C of hepatitis B gediagnosticeerd aan de hand van initiële serologische testen en bevestigd met RNA-onderzoek, of eerdere behandeling voor hepatitis C. Proefpersonen bij screening die positief testen via serologie maar negatief via RNA mogen toegelaten worden in samenspraak met de medisch toezichthouder van de opdrachtgever
8. Maligniteit minder dan 5 jaar geleden, met uitzondering van basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de baarmoederhals die met succes behandeld is. Proefpersonen met een geschiedenis van andere maligniteiten die met curatieve bedoeling zijn behandeld en die niet zijn teruggekeerd binnen 5 jaar komen wellicht ook in aanmerking indien goedgekeurd door de medisch toezichthouder van de opdrachtgever
9. Bloeddonatie van 50 tot 499 ml binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of van $> 499 \text{ ml}$ binnen 60 dagen voorafgaand aan de screening

10. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel (geen oligonucleotide), biologisch middel of hulpmiddel binnen 1 maand voorafgaand aan de screening, of minder dan 5 halfwaardetijden van het experimentele geneesmiddel, al naargelang wat de langste periode is
11. Eerdere behandeling met een oligonucleotide (inclusief small interfering ribonucleic acid [siRNA]) binnen 4 maanden voor de screening, of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke langer is. Deze exclusie is niet van toepassing op vaccins. .
12. Beperkingen gelijktijdige medicatie/procedure:
 - a. Systemische corticosteroïden of anabole steroïden in de 6 weken voorafgaand aan screening en tijdens het onderzoek tenzij goedgekeurd door de medisch toezichthouder van de opdrachtgever
 - b. Plasma-afereze in de 4 weken voorafgaand aan screening of gepland tijdens het onderzoek
13. Niet bereid zijn zich te houden aan de onderzoeksprocedures, inclusief de follow-upprocedures, zoals die in dit protocol beschreven zijn, of niet bereid zijn tot volledige medewerking met de onderzoeker
14. Hebben van een andere aandoening die, volgens de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt maakt voor deelname, of die zou kunnen verhinderen dat de proefpersoon deelneemt aan het onderzoek of het onderzoek voltooit

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-08-2021
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
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	EUCTR2020-002536-67-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04568434
CCMO	NL75086.000.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 12-10-2023

Datum resultaten gemeld: 01-05-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

15-03-2024