

Een uit drie delen bestaand open label onderzoek zonder controlegroep ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van evinacumab bij pediatrische patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 30-07-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

PrimairDe primaire doelstelling van deel A van het onderzoek is het bepalen van de farmacokinetiek (PK) van evinacumab bij pediatrische patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).De primaire doelstelling van deel B van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52413

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R1500-CL-17100 (0456/0292)

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

erfelijk abnormaal hoog cholesterolniveau, homozygote familiale hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.,

Overige ondersteuning: the study sponsor as listed in B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: evinacumab (REG1500), fase 1b/3, homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH), pediatrische patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor deel A betreft de PK parameters voor evinacumab, waaronder de C_{max}, AUC en lineaire t* na toediening van één enkele dosis evinacumab.

De primaire uitkomstmaat voor deel B betreft de procentuele verandering van de berekende LDL C waarde ten opzichte van de uitgangswaarde bij week 24 (verandering m.b.t. de 'intent to treat' [ITT]-populatie). De primaire uitkomstmaat is gedefinieerd als: $100 \times (\text{berekende LDL C waarde bij week 24} - \text{berekende LDL C uitgangswaarde}) / \text{berekende LDL C uitgangswaarde}$.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat voor deel A is:

- de incidentie van tijdens de behandelingsperiode optredende ongewenste voorvallen (TEAE's) en andere veiligheidsvariabelen in de loop van de tijd.

De secundaire uitkomstmaten voor deel B zijn:

- de procentuele verandering van de Apo B-waarde ten opzichte van de

uitgangswaarde bij week 24 (verandering m.b.t. de ITT populatie);

- de procentuele verandering van de niet HDL C-waarde ten opzichte van de

uitgangswaarde bij week 24 (verandering m.b.t. de ITT populatie);

- de procentuele verandering van de waarde voor totaal cholesterol (TC-waarde)

ten opzichte van de uitgangswaarde bij week 24 (verandering m.b.t. de ITT

populatie);

- het percentage patiënten met een verlaging $\geq 50\%$ van de berekende LDL C

waarde bij week 24 (verlaging m.b.t. de ITT populatie);

- de procentuele verandering van de berekende LDL C waarde ten opzichte van de

uitgangswaarde bij week 24 bij patiënten met een homozygote negatieve mutatie

of een homozygote nulmutatie (verandering m.b.t. de ITT populatie);

- de procentuele verandering van lipoproteïne(a)-waarde [LP(a)-waarde] ten

opzichte van de uitgangswaarde bij week 24 (verandering m.b.t. de ITT

populatie);

- de absolute veranderingen in LDL-C bij week 24 (ITT schatting)

- de incidentie van tijdens de behandelingsperiode optredende ongewenste

voorvallen (TEAE's) en andere veiligheidsvariabelen in de loop van de tijd;

- de concentratie totaal evinacumab in de loop van de tijd;

- de incidentie en titer van tijdens de behandelingsperiode gevormde

antilichamen tegen het onderzoeksgeneesmiddel in de loop van de tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een primaire hyperlipidemie die wordt veroorzaakt door een of meer genetische mutaties, voornamelijk met betrekking tot de 'low density'-lipoproteïne (LDL)-receptor (LDLR), en is de meest voorkomende monogenetische vorm van hypercholesterolemie bij kinderen. De zeldzaamste en tevens ernstigste vorm van FH is homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). Dit is een erfelijke autosomaal dominante aandoening die voornamelijk wordt veroorzaakt door mutaties in het LDLR gen of, minder vaak, door mutaties in 3 geassocieerde genen voor: proproteïneconvertase subtilisine-kexine type 9 (PCSK9), apolipoproteïne B (ApoB) en LDL receptor-adaptorproteïne 1 (LDLRAP1). Afhankelijk van de aangedane genen en de aanwezige mutaties worden patiënten ingedeeld als homozygoot, samengesteld heterozygoot of dubbel heterozygoot. Bij homozygote patiënten is in beide allelen dezelfde mutatie aanwezig. Bij samengesteld heterozygote patiënten zijn in de 2 allelen verschillende mutaties aanwezig en patiënten die dubbel heterozygoot zijn, hebben mutaties in 2 verschillende genen. Dit resulteert in een fenotype waarbij de LDL receptoren op het celoppervlak van hepatocyten deficiënt of defectief zijn, met als gevolg een verminderde klaring van circulerend 'low density'-lipoproteïne-cholesterol (LDL C). Hierdoor ontstaat ernstige hypercholesterolemie, vaak 3 tot 6 keer de normale concentratie (≥ 500 mg/dl), die op zeer jonge leeftijd begint; dit resulteert in een buitengewoon hoog risico op het ontwikkelen van vroegtijdige atherosclerose, en ook van valvulaire en supravulvulaire stenose.

De etiologie van de hypercholesterolemie die wordt gezien bij patiënten met HoFH is hetzelfde voor volwassen en pediatrische patiënten. De hypercholesterolemie is een gevolg van de hierboven beschreven abnormale lipoproteïnestofwisseling vanwege mutaties in de hierboven genoemde belangrijkste genen, en van de sterk verminderde klaring van LDL C uit het plasma (Goldstein, 2001) (Kolansky, 2008) (Macchiaiolo, 2012) (Rader, 2003). Deze hoge plasmaspiegels leiden tot vaatletsel vanaf de geboorte, en morfologische en functionele vaatveranderingen vanaf de leeftijd van 8 jaar of eerder. Kinderen van slechts 7 jaar kunnen al coronaire atherosclerose vertonen, zelfs zonder klinische verschijnselen van coronaire hartziekte. Deze versnelde atherosclerose leidt tot vroegtijdige hart- en vaatziekte en een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen op jonge leeftijd. Aanwijzingen voor versnelde atherosclerose bij kinderen zijn bijvoorbeeld een grotere intima media-dikte van de a. carotis (cIMT) en cIMT progressie die ongeveer twee keer zo snel is als bij niet-aangedane broers en zussen. Uit een observationeel onderzoek van HoFH patiënten is gebleken dat de gemiddelde leeftijd voor het eerste ernstige cardiovasculaire voorval 20 jaar was (Goldstein, 2001) (Kolansky, 2008) (Macchiaiolo, 2012) (Rader, 2003). Zonder behandeling hebben kinderen en jongeren met HoFH een bijzonder hoog risico op vroegtijdige hart- en vaatziekte en een lagere levensverwachting. Zo werd bijvoorbeeld in een longitudinaal onderzoek waarin 39 patiënten met HoFH gedurende maximaal 8 jaar werden gevolgd, gevonden dat 88% van de patiënten > 16 jaar en 9% van de patiënten < 16 jaar een hart- en vaatziekte kreeg. Verder was er, bij follow-up, bij 7 patiënten sprake van progressie van coronaire hartziekte en/of aortaklepaandoeningen en was er bij 4 patiënten een chirurgische ingreep nodig

(Kolansky, 2008); hieruit blijkt wel dat bij kinderen met HoFH vroegtijdige behandeling met agressieve lipidenverlagende therapie noodzakelijk is. De frequentie van HoFH in de algemene populatie is op basis van gegevens uit het verleden 1/1.000.000. Deze schatting is gebaseerd op een prevalentie van heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) van 1/500 en toepassing van het Hardy-Weinberg-evenwicht ($1/1.000.000 = 1/500 \text{ moeder} * 1/500 \text{ vader} * 1/4 \text{ risico voor kind}$). Op basis van van recentere gegevens wordt de prevalentie van HoFH echter geschat op 1/300.000, die ook voor kinderen zou gelden. Populaties met een stichtereffect hebben een hogere prevalentie.

De diagnose HoFH kan worden gesteld op basis van klinische of genetische criteria (sectie 7.2.1). Een LDL C spiegel $\geq 13 \text{ mmol/l}$ ($\geq 500 \text{ mg/dl}$) is consistent met het fenotype van HoFH. Afhankelijk van de aanwezigheid van een positieve familie-anamnese en de leeftijd bij de screening kan het criterium wat betreft de LDL C spiegel echter lager zijn. Andere fenotypische kenmerken zijn vroegtijdige coronaire hartziekte, aortaklepaandoeningen en xanthomen op de pezen van de handen en de achillespees. Bij patiënten bij wie de aandoening klinisch is vastgesteld, kunnen de diagnose door genetisch onderzoek laten bevestigen.

Patiënten met HoFH kunnen verder worden onderverdeeld op basis van het fenotype van de LDLR mutatie(s), die uiteenlopen van defectieve mutaties (waarbij de LDLR nog in enige mate LDL kan binden) tot nulmutaties of negatieve mutaties, waarbij er geen functionerende LDLR tot expressie wordt gebracht. Patiënten met een LDLR activiteit $< 15\%$ worden aangeduid als LDLR-nul en patiënten bij wie de LDLR activiteit verminderd is maar $>15\%$, worden aangeduid als LDLR defectief (Banerjee, 2019). Een andere methode voor een onderverdeling van deze mutaties is definiëring van een negatieve mutatiestatus op basis van stopcodonmutaties, frameshiftmutaties, spliceplaatsmutaties, kleine en grote inserties/deleties en copynumbervariaties (CNV's) voorspelt om te resulteren in functieverlies van het LDLR. De meest extreme gevallen zijn patiënten met een negatieve mutatie of nulmutatie in beide allelen voor de LDL-receptor. Bij deze patiënten worden de hoogste waarden voor de LDL C spiegel gevonden en hebben bestaande therapieën met bijvoorbeeld statinen en PCSK9 remmers heel weinig effect. Bij deze patiënten worden dan ook aanzienlijk versnelde atherosclerose en ongunstigere klinische uitkomsten gezien dan bij LDLR defectieve patiënten (Kolansky, 2008) (Moorjani, 1993). Bij patiënten die LDLR-nul of LDLR-negatief zijn, ontwikkelen zich sneller xanthomen dan bij patiënten die LDLR defectief zijn; onbehandelde patiënten die LDLR-nul of LDLR-negatief zijn, worden zelden ouder dan twintig jaar (Kolansky, 2008) (Moorjani, 1993).

Huidige goedgekeurde behandelingen voor patiënten met HoFH zijn therapieën met statinen, lomitapide, ezetimibe, evolocumab en lipoproteïne-aferese. Behalve lomitapide zijn al deze middelen goedgekeurd voor gebruik bij pediatrische patiënten van 12 jaar of ouder. Sommige statinen zijn goedgekeurd voor jongere patiënten (rosuvastatine is goedgekeurd voor patiënten van 6 jaar of ouder; atorvastatine en simvastatine zijn goedgekeurd voor patiënten van 10 jaar of ouder). Omdat de etiologie van de ziekte bij volwassen en pediatrische patiënten hetzelfde is, is het uiteindelijke doel van de behandeling ook hetzelfde, namelijk het verlagen van de LDL C spiegel. In de huidige

richtlijnen van het American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) en de European Atherosclerosis Society (EAS) wordt ter vermindering van het risico op hart- en vaatziekte voor alle patiënten met FH aanbevolen de LDL C spiegel met 50% te verlagen (Gidding, 2015) (Grundy, 2019) (Wiegman, 2015). De AES beveelt bij patiënten ouder dan 10 jaar verder een streefwaarde voor de LDL C spiegel van < 130 mg/dl (3,5 mmol/l) aan (Wiegman, 2015). Er moet zo vroeg mogelijk met lipidenverlagende therapie worden begonnen (Cuchel, 2014) (France, 2016) (Wiegman, 2015).

Onlangs is angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) in beeld gekomen als doelwit voor de behandeling van een verhoogde LDL C-spiegel. Personen die homozygoot zijn voor 'loss-of-function' (LOF)-mutaties in ANGPTL3 hebben een lagere LDL C spiegel (gemiddeld verschil > 50% ten opzichte van mensen in de controlegroep (Minicocci, 2012)). Het is nog niet precies bekend wat het mechanisme is waardoor LOF mutaties van ANGPTL3 leiden tot een verlaging van de LDL C spiegel, maar dit lijkt onafhankelijk te zijn van LDLR. Op basis van deze gegevens zou remming van ANGPTL3 bij patiënten met HoFH een zinnige en goed te verdragen aanpak voor het verlagen van de serumconcentratie van LDL C kunnen zijn, met name bij patiënten die in beide allelen van het LDLR-gen een negatieve mutatie hebben.

Evinacumab (REGN1500) is een volledig humaan monoklonaal antilichaam (mAb) dat is gemaakt met Regenerons technologieplatform genaamd VelocImmune® en specifiek bindt aan ANGPTL3 en de werking ervan remt. In een open label proof-of-concept-onderzoek zonder controlegroep bij patiënten met HoFH (R1500 CL 1331), werd bij evinacumab bij week 4 (2 weken na een enkele dosis van 15 mg/kg i.v.) een gemiddelde procentuele verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van 49,2% (n=9) gezien, waarbij het effect ten minste 10 weken aanhield (n=7). Bij week 6 werd een maximale gemiddelde verlaging van 52,1% waargenomen. Drie patiënten in het onderzoek hadden een homozygote nulmutatie in het LDLR gen. Behandeling van deze moeilijk te behandelen patiënten met evinacumab zorgde bij week 4 voor een verlaging van de LDL C spiegel met gemiddeld 37,3%, met een maximale verlaging van 59,5%.

Het LDL C-verlagende effect dat in onderzoek R1500 CL 1331 bij evinacumab werd waargenomen, werd bevestigd in onderzoek R1500 CL 1629, een groot gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassenen en jongeren met HoFH. Bij opname in het onderzoek hadden de patiënten een gemiddelde LDL-C-uitgangswaarde van 255 mg/dl, ondanks behandeling met andere lipidenverlagende therapieën, waaronder statinen op basis van de maximaal getolereerde dosering, PCSK9 remmers, ezetimibe, LDL-afereze en lomitapide. Het onderzoek voldeed aan de primaire uitkomstmaat, waarbij werd aangetoond dat toevoeging van evinacumab aan andere lipidenverlagende therapieën bij week 24 resulteerde in een verlaging van de LDL C spiegel ten opzichte van uitgangswaarde van 49% in vergelijking met lipidenverlagende therapieën alleen (47% verlaging bij evinacumab tegenover een verhoging van 2% bij de placebo, $p < 0,0001$). In absolute termen betekent dit een gemiddelde verlaging van de LDL C spiegel van 132 mg/dl ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met de placebobehandeling (verlaging van 135 mg/dl bij evinacumab versus een verlaging van 3 mg/dl bij de placebo, $p < 0,0001$). De verlaging van de LDL C

spiegel werd waargenomen bij de eerste lipidenmeting bij week 2 en bleef behouden gedurende de gehele dubbelblinde behandelingsperiode van 24 weken. Bovendien werd een vergelijkbare mate van verlaging van de LDL C spiegel waargenomen bij de moeilijkst te behandelen patiënten met een homozygote negatieve of een homozygote nulmutatie. Dankzij de dramatische verlaging van de LDL C spiegel werd een LDL C concentratie < 100 mg/dl bereikt bij 47% van de patiënten die met evinacumab werden behandeld, vergeleken met 23% van de patiënten die met de placebo werden behandeld (nominale p waarde = 0,0203). Evinacumab gaf versus de placebo ook een verlaging van apolipoproteïne B (ApoB), niet-'high-density'-lipoproteïne-cholesterol (niet-HDL-C) en totaal cholesterol (TC).

De positieve gegevens wat betreft de werkzaamheid in onderzoek R1500 CL 1629 gingen vergezeld van een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. Evinacumab werd over het algemeen goed verdragen. Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode deed zich bij 66% van de patiënten die evinacumab kregen en bij 81% van de patiënten die placebo kregen een ongewenst voorval (AE) voor. Ongewenste voorvallen die zich voordeden bij ten minste 5% van de patiënten en die vaker voorkwamen bij behandeling met evinacumab waren griepigheid (11% bij evinacumab, 0% bij placebo) en loopneus (7% bij evinacumab, 0% bij placebo). Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode was er tussen de twee behandelingsgroepen geen verschil in de incidentie van misselijkheid, buikpijn of diarree en er waren geen overlijdensgevallen, ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen of bevindingen in verband met leveraandoeningen.

De primaire doelstelling van dit huidige onderzoek is het aantonen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar met HoFH. Het onderzoek bestaat uit 3 delen: Deel A (fase 1B), deel B (fase 3) en deel C (fase 3). Deel A is een open label onderzoek met een enkele dosis ter bepaling van de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van intraveneus (i.v.) toegediend evinacumab 15 mg/kg bij ongeveer 6 patiënten in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar met HoFH. Deel B is een open label onderzoek van 48 weken zonder controlegroep ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van evinacumab bij ongeveer 14 pediatrische patiënten met HoFH. Deel B begint wanneer de PK-gegevens van alle patiënten in deel A voldoende zijn geanalyseerd om de dosis voor deel B vast te stellen. Deel C is een uitbreiding van het onderzoek waaraan patiënten kunnen deelnemen die deel A of deel B met succes hebben doorlopen en met evinacumab willen worden doorbehandeld. Aanvullende achtergrondinformatie over het onderzoeksgeneesmiddel en het ontwikkelingsprogramma zijn te vinden in de Investigator's Brochure.

Doel van het onderzoek

Primair

De primaire doelstelling van deel A van het onderzoek is het bepalen van de farmacokinetiek (PK) van evinacumab bij pediatrische patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

De primaire doelstelling van deel B van het onderzoek is het aantonen van een

verlaging van 'low density'-lipoproteïne-cholesterol (LDL cholesterol; LDL C) door evinacumab bij pediatrische patiënten (van 5 tot en met 11 jaar oud) met HoFH.

Secundair

De secundaire doelstelling van deel A van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab bij i.v. toediening aan pediatrische patiënten met HoFH.

De secundaire doelstellingen van deel B van het onderzoek zijn:

- beoordelen van het effect van evinacumab op andere lipidenparameters (d.w.z. Apo B, niet HDL C, TC, lipoproteïne(a) [Lp(a)]) bij pediatrische patiënten met HoFH;
- beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab bij i.v. toediening aan pediatrische patiënten met HoFH;
- bepalen van de PK van evinacumab bij pediatrische patiënten met HoFH;
- bepalen van de immunogeniciteit van evinacumab bij pediatrische patiënten met HoFH in de loop van de tijd;
- beoordelen van de werkzaamheid per patiënt, uitgesplitst naar mutatiestatus.

Onderzoeksopzet

Deel A is een open label fase 1B onderzoek met een enkele dosis ter bepaling van de veiligheid, PK en farmacodynamiek (PD) van intraveneus (i.v.) toegediende evinacumab 15 mg/kg bij ongeveer 6 patiënten in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar met HoFH. Om in deel A van het onderzoek te zorgen voor een gelijkmatige verdeling wat betreft lichaamsgewicht van de deelnemers, wordt er zoveel mogelijk naar gestreefd 3 patiënten < 25 kg en 3 patiënten ≥ 25 kg te includeren. Om te zorgen voor een gelijkmatige verdeling wat betreft leeftijd, wordt er daarnaast zoveel mogelijk naar gestreefd 2 patiënten < 10 jaar te includeren. Alle patiënten die deel A met succes hebben doorlopen, kunnen met evinacumab worden doorbehandeld in een uitbreidingsonderzoek van het onderzoek, deel C. Patiënten die vanuit deel A gaan deelnemen aan deel C, zullen aanvankelijk met evinacumab 15 mg/kg i.v. Q4W worden behandeld. Wanneer de PK-gegevens van alle patiënten in deel A in voldoende mate zijn geanalyseerd, wordt de dosis voor deel B vastgesteld met behulp van de cumulatieve gegevens voor evinacumab tot nu toe en de gegevens uit deel A. Als de gegevens van 6 patiënten niet voldoende zijn, kunnen er tot 4 extra patiënten worden geïncludeerd om zekerheid over de dosis voor deel B te verkrijgen. De dosis voor deel B is ook de uiteindelijke dosis in deel C. Er is een goede kans dat de dosis voor deel B (en de uiteindelijke dosis in deel C) 15 mg/kg i.v. om de 4 weken (Q4W) blijft. Er is echter een kleine kans dat uit de PK-analyse of uit de waargenomen PD-effecten blijkt dat er voor de pediatrische populatie een kleine verhoging van de dosis nodig is om overeen te komen met de blootstelling en het PD-effect dat bij volwassen patiënten wordt waargenomen. De dosis in deel B (en de uiteindelijke dosis in deel C) kan dan ook tussen 15 20 mg/kg i.v. Q4W liggen. De maximale dosis is gesteld op 20 mg/kg omdat dit de hoogste dosis is die in de eerdere onderzoeken naar evinacumab is beoordeeld.

Deel A bestaat uit maximaal 4 perioden: een inlooperperiode, periode voor geschiktheidsonderzoek, open label behandelingsperiode met enkele dosis, en een observatieperiode van 16 weken. Nadat patiënten deel A met succes hebben doorlopen, krijgen ze de gelegenheid door te gaan in deel C.

Deel B is een open label fase 3 onderzoek zonder controlegroep ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van evinacumab bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar) met HoFH. Deel B begint nadat de dosisselectie voor deel B is voltooid. In deel B worden ongeveer 14 pediatrische patiënten opgenomen. In deel B worden geen patiënten uit deel A opgenomen. Nadat patiënten deel B met succes hebben doorlopen, krijgen ze de gelegenheid door te gaan naar het uitbreidingsonderzoek, deel C.

Deel B bestaat uit maximaal 4 perioden: een inlooperperiode, periode voor geschiktheidsonderzoek, 24-weeken open label behandelingsperiode en een follow up-periode (voor patiënten die niet deelnemen aan het uitbreidingsonderzoek, deel C).

Deel C is een uitbreiding van het onderzoek voor patiënten uit deel A en deel B en bestaat uit 2 perioden: een behandelingsperiode van 48 weken en een follow up-periode van 24 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Alle patiënten uit deel A die deelnemen aan deel C worden aanvankelijk met evinacumab 15 mg/kg i.v. Q4W behandeld. De uiteindelijke dosis in deel C is gelijk aan de dosis in deel B; de dosis in deel C kan daarom worden aangepast op overeenkomst met de dosis in deel B. Patiënten die achtergrond-LMT krijgen of afereze ondergaan, moeten er alles aan doen om een stabiele LMT en een stabiel afereseschema (indien van toepassing) te handhaven gedurende de gehele duur van het onderzoek tot het einde van het onderzoek. De aferesefrequentie kan tijdens dit deel van het onderzoek worden verlaagd op basis van het oordeel van de onderzoeker.

In overeenstemming met zijn bedrijfsbeleid betreffende toegang tot experimentele geneesmiddelen die worden gebruikt in op registratie gerichte klinische onderzoeken, zal de opdrachtgever van dit onderzoek, voor zover toegestaan volgens de lokale wetgeving, ervoor zorgen dat alle patiënten na afloop van hun deelname aan dit onderzoek toegang hebben tot evinacumab. De onderzoeker, de patiënt en zijn of haar ouder/voogd moet bepalen of de behandeling na afloop van dit onderzoek wordt voortgezet. Na afronding van het onderzoek kunnen onderzoekers die geïnteresseerd zijn in voortzetting van de behandeling met evinacumab, bij patiënten van wie wordt aangenomen dat ze een positieve respons hebben, de behandelingsopties na het onderzoek met de sponsor bespreken, waaronder deelname aan een CUP of EAP.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor deel A: één enkele dosis evinacumab 15 mg/kg wordt via infusie over een tijdsbestek van 65 minuten i.v. toegediend. Voor deel B: evinacumab wordt in een dosis die in deel A is bepaald Q4W via infusie over een tijdsbestek van 65 minuten i.v. toegediend, te beginnen op dag 1. De laatste dosis wordt gegeven in week 20. Alle patiënten uit deel A die doorgaan

naar deel C worden aanvankelijk behandeld met evinacumab 15 mg/kg i.v. Q4W. De dosis die uiteindelijk voor deel C wordt gekozen, wordt gebaseerd op de gegevens uit deel A en alle beschikbare gegevens uit andere onderzoeken naar evinacumab. De dosis die patiënten uit deel A in deel C krijgen kan daarom in principe worden aangepast nadat is bepaald welke dosis er voor deel B zal worden gebruikt.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met HoFH hebben extreem hoge LDL C waarden die ver boven hun streefwaarde liggen. Bij deze patiënten is dan ook een aanzienlijke verlaging nodig om te voldoen aan hun behandeldoel. Statinen zijn de enige farmacologische LMT die is goedgekeurd voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar. Helaas kan de LDL C spiegel met deze middelen niet voldoende worden verlaagd, zelfs bij gebruik in de hoogste dosering en in combinatie met andere therapieën. Bovendien is de on vervulde behoefte het grootst bij patiënten met een homozygote nulmutatie van het LDLR-gen, bij wie de LDL C-spiegel meestal het hoogst is en bij wie statinen nauwelijks tot geen effect hebben. Naast farmacologische behandeling is lipoproteïne-aferese de standaardbehandeling voor pediatrische patiënten met HoFH. Lipoproteïne-aferese is echter maar beperkt beschikbaar en het is een dure, invasieve en belastende procedure voor jonge kinderen en hun verzorgers.

Er bestaat dan ook een grote on vervulde behoefte aan aanvullende therapeutische opties voor pediatrische patiënten met HoFH. Evinacumab zou een nieuwe toevoeging aan het arsenaal van LMT's kunnen zijn en kunnen bijdragen aan verlaging van het LDL C bij pediatrische patiënten met HoFH, ook bij patiënten met een homozygote nulmutatie.

In onderzoek R1500 CL 1331 werd bij evinacumab bij week 4 (2 weken na een enkele dosis van 15 mg/kg i.v.) een gemiddelde procentuele verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van 49,2% (n=9) gezien, waarbij het effect ten minste 10 weken aanhield (n=7). Bij week 6 werd een maximale gemiddelde verlaging van 52,1% waargenomen. Drie patiënten in het onderzoek hadden een homozygote nulmutatie in het LDLR gen. Behandeling van deze moeilijk te behandelen patiënten met evinacumab zorgde bij week 4 voor een verlaging van de LDL C spiegel met gemiddeld 37,3%, met een maximale verlaging van 59,5%. Het LDL C-verlagende effect dat in onderzoek R1500 CL 1331 bij evinacumab werd waargenomen, werd bevestigd in onderzoek R1500 CL 1629, een groot gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassenen en jongeren met HoFH. Bij opname in het onderzoek hadden de patiënten een gemiddelde LDL-C-uitgangswaarde van 255 mg/dl, ondanks behandeling met andere lipidenverlagende therapieën, waaronder statinen op basis van de maximaal getolereerde dosering, PCSK9 remmers, ezetimibe, LDL-aferese en lomitapide. Het onderzoek voldeed aan de primaire uitkomstmaat, waarbij werd aangetoond dat toevoeging van evinacumab aan andere lipidenverlagende therapieën bij week 24 resulteerde in een verlaging van de LDL C spiegel ten opzichte van uitgangswaarde van 49% in vergelijking met lipidenverlagende therapieën alleen (47% verlaging bij evinacumab tegenover een verhoging van 2% bij de placebo, $p < 0,0001$). In absolute termen komt dit in dit onderzoek neer op een gemiddelde

verlaging van de LDL C spiegel van 132 mg/dl ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met de placebobehandeling (verlaging van 135 mg/dl bij evinacumab versus een verlaging van 3 mg/dl bij de placebo, $p < 0,0001$). De verlaging van de LDL C spiegel werd waargenomen bij de eerste lipidenmeting bij week 2 en bleef behouden gedurende de gehele dubbelblinde behandelingsperiode van 24 weken. Bovendien werd een vergelijkbare mate van verlaging van de LDL C spiegel waargenomen bij de moeilijkst te behandelen patiënten met een homozygote negatieve of een homozygote nulmutatie. Dankzij de dramatische verlaging van de LDL C spiegel werd een LDL C concentratie < 100 mg/dl bereikt bij 47% van de patiënten die met evinacumab werden behandeld, vergeleken met 23% van de patiënten die met de placebo werden behandeld (nominale p waarde = 0,0203). Evinacumab gaf versus de placebo ook een verlaging van Apo B, niet HDL C en TC. Op basis van deze gegevens bij volwassenen, wordt verwacht dat de toevoeging van evinacumab aan bestaande behandelingen leidt tot significante verlaging van de LDL C spiegel bij de pediatrie populatie met HoFH.

Bij populaties zonder FH is in talloze epidemiologische onderzoeken en onderzoeken naar de cardiovasculaire uitkomsten bij lipidenverlagende therapieën steeds aangetoond dat verlaging van de LDL C spiegel leidt tot een lager risico op cardiovasculaire voorvallen. Uit het verzamelde materiaal in de literatuur over statinen blijkt dat er een vrijwel lineair verband is tussen de verlaging van de LDL C spiegel en de vermindering van cardiovasculaire voorvallen en dat bij elke verlaging van de LDL C spiegel met 1 mmol/l (38,7 mg/dl) het risico op cardiovasculaire voorvallen met 22% afneemt (Baigent, 2010). Bovendien wordt dit concept bekrachtigd door resultaten van recente onderzoeken naar de uitkomsten van behandeling met ezetimibe (IMPROVE IT (Cannon, 2015)), alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz, 2018)) en evolocumab (FOURIER (Sabatine, 2017)), wat voorziet in extra aanwijzingen voor het verband tussen verlaging van de LDL C spiegel via verschillende mechanismen en een lagere incidentie van cardiovasculaire voorvallen. Binnen de context van dit onderzoek bij de populatie pediatrie patiënten met HoFH geldt dat een extra verlaging van de LDL C spiegel op jonge leeftijd ervoor kan zorgen dat patiënten dichterbij hun streefwaarde voor LDL C kunnen komen, en als deze waarde wordt gehandhaafd, zou dat zich kunnen vertalen in een aanzienlijk voordeel wat betreft verlaging van het cardiovasculair risico.

Verder wordt verwacht dat de behandeling met evinacumab goed zal worden verdragen en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft. Uit de veiligheidsinformatie van de meest recente fase 2 en fase 3 onderzoeken waar evinacumab met i/v/ is gegeven aan patiënten met HoFH (R1500-CL-1629, R1500-CL-1719) of persistente hypercholesterolemie (R1500-CL-1643), laten zien dat de meer voorkomende bijwerkingen in alle onderzoeken zijn: nasofaryngitis, rhinorroe, infectie van de bovenste luchtwegen, influenza-achtige ziekte, rugpijn, pijn in extremiteit, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en vermoeidheid omvatten.

Een overzicht van alle beschikbare veiligheidsgegevens toont aan dat er één geïdentificeerd risico is van systemische overgevoeligheidsreacties, waaronder infusiereacties, en zelden anafylaxie. In de meeste gevallen waren de

allergische reacties licht tot matig van intensiteit, niet-ernstig en leidden, in het geval van infusiereacties, niet tot onderbreking of stopzetting van de evinacumab-infusie. Eén voorval van anafylaxie werd waargenomen in het fase 2-doseringsonderzoek bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie (R1500-CL-1643). Kort samengevat werd de anafylactische reactie gemeld bij een enkele patiënt, gerandomiseerd naar de evinacumab 15 mg / kg IV-behandelingsgroep. Deze patiënt met relevante medische geschiedenis van syncope, hartkloppingen, astma, obesitas en seizoensgebonden allergie ervoer een anafylactische reactie tijdens de tweede infusie van evinacumab op onderzoeksdag 28. Binnen 5 minuten na het begin van de infusie voelde de patiënt zich duizelig met hartkloppingen, gevolgd door druk op de borst, tintelende armen en benen, kortademigheid, jeuk en een warm en lusteloos gevoel. De patiënt kreeg merkbaar roodheid in het gezicht en roodheid op de borst. De infusie werd stopgezet. De patiënt werd oraal behandeld met difenhydramine vanwege aanhoudende jeuk. De gebeurtenis werd op dezelfde dag als opgelost beschouwd. De onderzoeker beoordeelde de gebeurtenis als matig van ernst en had betrekking op de onderzoeksbehandeling. De onderzoeksbehandeling werd definitief stopgezet. Verdere details over dit voorval worden verstrekt in de Investigator's Brochure.

De belangrijke potentiële risico's, waaronder immunogeniciteit en embryo-foetale toxiciteit. Deze risico's zullen worden beheerst door middel van zorgvuldige selectie en bewaking van patiënten. Daarnaast worden potentiële risico's van evinacumab op de ontwikkeling van kinderen in de kindertijd en vroege adolescentie beoordeelt via Tanner-stadia, geslachtshormonen en de algehele groei, door het bijhouden van het gewicht en de lengte.

Een verklaring met betrekking tot de risico's en voordelen voor het algehele ontwikkelingsprogramma is te vinden in de Investigator's Brochure.

Erkendend dat de pandemie van "Coronavirus Disease 2019" (COVID-19) een impact zal hebben op de uitvoering van klinische onderzoeken, is de sponsor niet van plan om patiënten in deze studie te screenen totdat de impact van de pandemie van COVID-19 beheersbaar wordt geacht en niet langer interfereren met het uitvoeren van proeven op individuele locaties en wanneer patiënten veilig kunnen deelnemen aan dit onderzoek. Tot die tijd is de sponsor van plan goedkeuring te verkrijgen van gezondheidsautoriteiten / ethische commissies om de start van onderzoekslocaties voor dit onderzoek mogelijk te maken, zoals toegestaan door lokale wet- en regelgeving.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.,

Old Saw Mill River Road 777

Tarrytown, New York 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.,

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, New York 10591
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. jongens en meisjes in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar ten tijde van het bezoek voor het geschiktheidsonderzoek;
2. diagnose functionele HoFH op basis van genetische of klinische criteria zoals beschreven in het protocol
3. LDL C > 130 mg/dl bij het bezoek voor het geschiktheidsonderzoek;
4. lichaamsgewicht $\geq$ 15 kg;
5. stabiel ingesteld op een behandelingsschema met lipidenverlagende therapie (LMT) op basis van de maximaal getolereerde dosering* ten tijde van het bezoek voor het geschiktheidsonderzoek;
*Lipidenverlagende therapie kan een dagelijkse statine zijn.
6. bereid en in staat om te voldoen aan de eisen m.b.t. bezoeken aan het ziekenhuis en onderzoeksprocedures;
7. Ouder(s) of wettelijke voogd(en) moeten het ondertekende formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) verstrekken. Patiënten $\geq$ 5 jaar (of ouder dan bepaald door de IRB / EC en in overeenstemming met de lokale voorschriften en vereisten) moeten ook geïnformeerde instemmingsformulieren (IAF's) verstrekken om zich in te schrijven voor het onderzoek, en een afzonderlijke IAF of ICF

ondertekenen en dateren ondertekend door de ouder(s) / wettelijke voogd(en)
(indien van toepassing op basis van lokale voorschriften en vereisten)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. achtergrondbehandeling met farmacologische LMT, nutraceuticals of vrij verkrijgbare therapieën waarvan bekend is dat ze van invloed zijn op lipiden, indien de patiënt minstens 4 weken (8 weken voor PCSK9 remmers) voorafgaand aan het bezoek voor het geschiktheidsonderzoek niet stabiel was ingesteld op de betreffende dosering / het betreffende behandelingsschema en niet bereid is om deel te nemen aan de inlooperperiode;
2. bij patiënten die in deel A worden opgenomen, kan er niet tijdelijk met de afereze worden gestopt, d.w.z. vanaf het bezoek bij aanvang behandelingsperiode tot het bezoek bij week 4;
3. behandeling met lipidenafereze in een niet stabiele setting (voor zover van toepassing) en volgens een niet stabiel schema gedurende ongeveer 8 weken voorafgaand aan het bezoek voor het geschiktheidsonderzoek of naar verwachting geen stabiel afereseschema gedurende de behandelingsperiode (48 weken). Een stabiel schema wordt gedefinieerd als een schema met wekelijkse behandeling (om de 7 ± 1 dagen) of behandeling om de week (om de 14 ± 2 dagen);
4. plasmaferese in de 8 weken voorafgaand aan het bezoek voor het geschiktheidsonderzoek of planning van behandeling met plasmaferese tijdens deel A of deel B;
5. aanwezigheid van een klinisch significante, ongecontroleerde endocriene ziekte, waarvan bekend is dat deze van invloed is op de serumlipiden of -lipoproteïnen;
6. nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus (in de 3 maanden voorafgaand aan het randomisatiebezoek [dag 1 van week 0]) of slecht gereguleerde diabetes (hemoglobine A1c [HbA1c] > 9%);

Er gelden aanvullende uitsluitingscriteria, zie het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 25-11-2020
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: evinacumab
Generieke naam: evinacumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2022
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2022
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	EUCTR2019-001931-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04233918
CCMO	NL72762.018.20