

Een open-label onderzoek voor het beoordelen van de farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van bempedoïnezuur bij pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Gepubliceerd: 26-09-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515864-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen: • Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van bempedoïnezuur (ETC-1002 en ESP15228) bij pediatrische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53717

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Esperion 1002-041

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Familiaire Hypercholesterolemie, Heterozygote Familiaire Hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Esperion Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Esperion Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bempedoïnezuur, familiale hypercholesterolemie, Heterozygote familiale hypercholesterolemie, Heterozygote FH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

- Bepaald door middel van de plasmaconcentratie van ETC-1002 na 8 weken

steady-state dosering van bempedoïnezuur

- Modelgebaseerde FK-parameters waaronder steady-state schattingen van:

- oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC_{ss})

- gemiddelde plasmaconcentratie (C_{avg,ss})

- maximale plasmaconcentratie (C_{max,ss})

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Bepaald door middel van de plasmaconcentratie van ESP15228 (actieve

metaboliet) na 8 weken steady-state dosering van bempedoïnezuur

- Plasmaconcentratie van ETC-1002 en ESP15228 4 uur (C_{4hr}) na de eerste dosis

- Verband tussen blootstelling aan ETC-1002 en het verlagen van het

LDL-C-gehalte

- Percentuele en absolute verandering van baseline naar weken 8 en 16 voor

LDL-C, TC, non-HDL-C en hsCRP.

- Beoordeling van de aanvaardbaarheid (smaak en gemak van doorslikken) voor de toepasselijke leeftijdsgeschikte formulering.

Eindpunten voor veiligheid

- Ongewenste effecten;
- Klinisch laboratoriumonderzoek voor de veiligheid (hematologie, chemie en urineonderzoek);
- Vitale functies;

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HeFH is een aandoening die zorgt voor verhoogde waarden van slecht cholesterol vanaf de geboorte. Verhoogd slecht cholesterol op jonge leeftijd is een risicofactor voor atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (ASCVD). Ondanks het gebruik van beschikbare lipidenverlagende middelen (zoals statines) bereiken sommige kinderen met HeFH hun lipidenstreefwaarden niet. Deze kinderen zouden baat kunnen hebben bij aanvullende lipidenverlagende middelen die niet uit statines bestaan. De beschikbaarheid van nieuwe lipidenmodificerende middelen zou gunstig kunnen zijn voor kinderen met verhoogde slechte-cholesterolwaarden als gevolg van FH die met de momenteel beschikbare middelen hun streefwaarden voor slecht cholesterol niet behalen.

Bempedoïnezuur is een medicijn voor de behandeling van volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie bij wie het 'slechte' cholesterol verder verlaagd moet worden in combinatie met een dieet, alleen of samen met andere lipidenverlagende geneesmiddelen,. Het wordt momenteel niet gebruikt voor de behandeling van kinderen en jongeren met HeFH. Dit open-label dosisescalatieonderzoek wordt uitgevoerd voor het evalueren van de bempedoïnezuurwaarden in het bloed bij kinderen en jongeren met HeFH die momenteel worden behandeld met een stabiele dosering statines met of zonder ezetimibe.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515864-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van bempedoïnezuur (ETC-1002 en ESP15228) bij pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) die gedurende 8 weken worden behandeld.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van het verband tussen blootstelling aan bempedoïnezuur en het verlagen van het gehalte lagedichtheidslipoproteïne C (LDL-C).
- Het beoordelen van de percentuele en absolute verandering van baseline tot weken 8 en 16 voor LDL-C, totale cholesterol (TC), niet-hogedichtheidslipoproteïne-cholesterol (non-HDL-C) en ultra-sensitief c-reactief proteïne (hsCRP).
- Het monitoren van de aanvaardbaarheid (smaak en gemak van doorslikken) voor de leeftijdsgeschikte formulering.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van bempedoïnezuur bij behandelde pediatrische patiënten met HeFH.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2-, open-label, ongecontroleerd, multicenter onderzoek naar bempedoïnezuur toegediend gedurende 8 en 16 weken bij pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar) met HeFH en een LDL-C van ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) en die momenteel een optimale dosis statine gebruiken. Hieronder staat het overzicht van de opzet van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen het onderzoekscentrum 6 of 9 keer bezoeken en ontvangen 1 of 2 telefoonoproepen gedurende 4 of 6 maanden, afhankelijk van aan welke groep ze toegewezen zijn. De belangrijkste onderzoeken omvatten bloedafname, het verzamelen van urine, ECG en evaluatie van de seksuele rijpheid. Deelnemers worden gevraagd zich te houden aan de aangeboden dieet- en bewegingsbegeleiding, vullen dagelijks een dagboek in en vullen vragenlijsten in tijdens de bezoeken.

Bijwerkingen die regelmatig voorkomen zijn onder andere bloedarmoede, jicht en pijn in schouders, armen of benen. Er is een zeldzaam, maar serieus risico op een allergische reactie.

Niet-klinische en klinische gegevens laten zien dat bempedoïnezuur een gunstig risico-baten profiel heeft bij de betreffende patiënten, omdat het mogelijk LDL-C-verlagende reacties behaalt.

Contactpersonen

Publiek

Esperion Therapeutics, Inc.

3981 Ranchero Drive Suite 150
Ann Arbor MI 48108
US

Wetenschappelijk

Esperion Therapeutics, Inc.

3981 Ranchero Drive Suite 150
Ann Arbor MI 48108
US

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)

1. De ouders/voogden van de patiënt moeten bereid zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de patiënt moet geïnformeerde instemming geven voordat er enige onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd.
2. De patiënt moet 6-17 jaar oud zijn.
3. De patiënt moet ten minste 16 kg wegen.
4. De patiënt moet een diagnose van HeFH volgens MEDPED-criteria hebben door

ten minste aan één van de volgende klinische criteria te voldoen*:

- a. Gedocumenteerde diagnose van HeFH vastgesteld door middel van genetisch onderzoek; of
- b. Gedocumenteerde LDL-C of totale cholesterol (TC) die voldoet aan één of meer van de volgende criteria:
 - i. LDL-C > 200 mg/dl (5,2 mmol/l) of TC > 270 mg/dl (7,0 mmol/l), zonder eerste-, tweede- of derdegraads familielid met gedocumenteerde FH-diagnose (algemene populatie); of
 - ii. LDL-C > 155 mg/dl (4,0 mmol/l) of TC > 220 mg/dl (5,7 mmol/l), en hebben ook een eerstegraads familielid met een diagnose van gedocumenteerde familiale hypercholesterolemie (FH); of
 - iii. LDL-C > 165 mg/dl (4,3 mmol/l) of TC > 230 mg/dl (5,9 mmol/l), en hebben ook een tweedegraads familielid met gedocumenteerde FH-diagnose; of
 - iv. LDL-C > 170 mg/dl (4,4 mmol/l) of TC > 240 mg/dl (6,2 mmol/l), en hebben ook een derdegraads familielid met een FH-diagnose.
5. Huidige behandeling met goedgekeurde stabiele lipidemodificerende therapie (LMT), waaronder optimale dosis statine +/- andere LMT('s), op een stabiele dosis gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek S1 (6 weken voor fibraten; gemfibrozil is echter niet toegestaan bij patiënten die een statine nemen per instructies voor cotoediening gedefinieerd op het statinelabel) en moeten op die stabiele dosis blijven gedurende het onderzoek.
6. De patiënt moet een nuchter LDL-C-gehalte hebben van ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/dl).
7. De patiënt kan mannelijk of vrouwelijk zijn. Vrouwen mogen niet zwanger zijn (of van plan zijn zwanger te worden binnen 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel) of borstvoeding geven en mogen niet seksueel actief zijn of moeten bereid zijn om 1 aanvaardbare methode van anticonceptie te gebruiken. De minimale vereiste voor het gebruik van aanvaardbare anticonceptie is vanaf de ondertekening van de geïnformeerde toestemming, gedurende de onderzoeksperiode en tot ten minste 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een diagnose van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) of compound-HeFH;
2. De patiënt heeft een nuchter triglycerideniveau (TC) van ≥ 400 mg/dl (4,5 mmol/l);
3. De patiënt heeft oncontroleerbaar hypothyroïdisme, waaronder een waarde voor thyroïdstimulerendhormoon (TSH) < ondergrens van normaal (LLN) of $> 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN);
4. De patiënt heeft leverziekte of -stoornis, waaronder:
 - a. positieve serologie voor hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAG) en/of hepatitis C-virusantilichamen (HCV-AB), of
 - b. alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaat-aminotransferase (AST) in serum

van waarde $\geq 2 \times \text{ULN}$ en/of totaal bilirubine (TB) in serum van waarde $\geq 2 \times \text{ULN}$. Als de TB-waarde in serum $\geq 1.2 \times \text{ULN}$ is, wordt een reflex indirect (onconjugueerd) bilirubine verkregen, en indien consistent met de ziekte van Gilbert of als de patiënt een voorgeschiedenis met de ziekte van Gilbert heeft, kan de patiënt worden opgenomen in het onderzoek.

5. De patiënt heeft nierdysfunctie of glomerulonefritis, waaronder een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) $< 75 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (zoals vastgesteld door het centrale laboratorium met behulp van de Revised ['Bedside'] Schwartz-formule);
6. De patiënt heeft stadium 2 hypertensie (op basis van geslacht, leeftijd en lengte; zie bijlage 4);
7. De patiënt heeft een aandoening van het maag-darmkanaal die mogelijk de opname van het onderzoeksmiddel beïnvloedt;
8. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van hematologische of stollingsstoornissen, anemie of een hemoglobinegehalte (Hgb) van $< 11.5 \text{ g/dl}$;
9. De patiënt heeft diabetes type 1 of type 2, of nieuw gediagnosticeerde aangetaste glucose-tolerantie (binnen 3 maanden van screening);
10. De patiënt heeft een actieve maligniteit gehad, waaronder degene die een operatie, chemotherapie en/of bestraling vereisten, in de afgelopen 5 jaar. Niet-gemetastaseerde basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid en cervixcarcinoom in situ zijn toegestaan;
11. De patiënt heeft een onverklaarbare (d.w.z. niet geassocieerd met recent trauma of fysiek inspannende activiteit) creatinekinase (CK)-waarde $> 3 \times \text{ULN}$ in het serum op enig moment vóór de randomisatie. Patiënten met een verklaarbare verhoging van CK in serum moeten een enkele herhaalde serumwaarde van $\leq 3 \times \text{ULN}$ hebben vóór opname;
12. De patiënt heeft een lange voorgeschiedenis van middel- of alcoholmisbruik binnen de laatste 2 jaar of is niet bereid om zich te onthouden van alcohol gedurende het onderzoek, of gebruikt illegale middelen, of heeft een geschiedenis van misbruik van amfetamine of afgeleiden of cocaïnemisbruik. Patiënten die afgeleiden van amfetamine op voorschrift en onder toezicht van een zorgverlener gebruiken, kunnen na beoordeling door de onderzoeker worden opgenomen;
13. De patiënt heeft bloed gedoneerd, meerdere bloedafnames gehad in een klinisch onderzoek, ernstig trauma gehad, een bloedtransfusie ontvangen of heeft een operatie gehad, met of zonder bloedverlies, binnen 30 dagen vóór opname in het onderzoek;
14. De patiënt heeft experimentele of onderzoeksmiddelen gebruikt binnen 30 dagen vóór de screening en gedurende het onderzoek;
15. De patiënt heeft eerder deelgenomen aan een klinisch onderzoek naar bempedoïnezuur;
16. De patiënt gebruikt één van de volgende medicaties of therapieën, onderstaande indicatie uitgezonderd:
 - a. Mipomersen of lomitapide (momenteel of binnen 6 maanden voorafgaand aan screening).
 - b. PCSK9-remmers waaronder evolocumab of alirocumab (momenteel of binnen 3 maanden voorafgaand aan screening).

- c. Lipide-afereze (momenteel of binnen 8 weken voorafgaand aan screening of is van plan lipide-aferezebehandelingen te krijgen gedurende het onderzoek).
 - d. Systemische corticosteroïden (momenteel of binnen 4 weken voorafgaand aan opname in het onderzoek; topische en geïnhaleerde corticosteroïden zijn toegestaan).
 - e. Producten die rode gistrijstextract (ook bekend als monascus purpureus extract of cholestine) bevatten (momenteel of binnen 4 weken voorafgaand aan screening);
 - f. Lipideveranderende voedingssupplementen waaronder berberine, psyllium (Metamucil®), groene thee-extract, sitostanol (te vinden in orale voedingssupplementen en bepaalde margarines, zoals Benecol), betasitosterol (te vinden in orale voedingssupplementen en bepaalde margarines zoals Promise Activ), pantotheen en policosanol (momenteel of binnen 4 weken voorafgaand aan screening).
 - g. Galzuurbindende harsen, fibraten, omega-3-vetzuren of niacine, tenzij de dosis gedurende ≥ 6 weken voorafgaand aan screening stabiel is en gedurende het onderzoek stabiel zal blijven.
 - h. Simvastatine > 20 mg of pravastatine > 40 mg (momenteel of binnen 4 weken voorafgaand aan screening).
17. De patiënt heeft een voorgeschiedenis of er is bewijs voor van andere klinisch significante aandoeningen of een verwachte procedure die naar inzicht van de onderzoeker mogelijk de veiligheid van de patiënt of het vermogen om het onderzoek te voltooien beïnvloedt.
18. De patiënt bevindt zich in een situatie (d.w.z. geografisch) die naar inzicht van de onderzoeker mogelijk de veiligheid van de patiënt of het vermogen om het onderzoek te voltooien beïnvloedt.
19. De patiënt is een werknemer of aannemer van de faciliteit die het onderzoek uitvoert of is een familielid van de onderzoeker, subonderzoeker of medewerker van de opdrachtgever.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 22-03-2023
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: bempedoïnezuur
Generieke naam: bempedoïnezuur
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2024
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
CTIS	CTIS2024-515864-30-00

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2018-004084-31-NL

NL81847.018.22