

Open-label, eenarmig, multicenter onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van evolocumab voor verlaging van LDL-C, als toevoeging aan dieet en lipidenverlagende therapie, bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar oud met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) of homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Gepubliceerd: 22-11-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primair Beschrijven van de veiligheid en verdraagbaarheid van evolocumab SC gedurende 80 weken wanneer toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH. Secundair Effectiviteit* Beschrijven van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55627

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20120124

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

HoFH, Hypercholesterolemie - HeFH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Evolocumab, Familial Hypercholesterolemia, Kindergeneeskunde, Open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire klinische hypothese is dat evolocumab SC goed zal worden verdragen wanneer toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH.

Primair eindpunt: Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen bij proefpersonen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor effectiviteit:

- * Procentuele verandering ten opzichte van baseline in week 80 in:
- * LDL-C
- * niet-HDL-C
- * apo-B
- * verhouding totaal cholesterol/HDL-C

- * verhouding apo-B/apo-A1

- * Verandering ten opzichte van baseline in LDL-C in week 80

Secundaire eindpunten voor veiligheid:

- * Verandering vanaf baseline in steroïdhormonen (estradiol bij vrouwen, testosteron bij mannen; follikelstimulerend hormoon [FSH], luteïniserend hormoon [LH], adrenocorticotroop hormoon [ACTH], dehydro-epiandrosteronsulfaat [DHEA-S], cortisol bij alle proefpersonen) in week 80

- * Abnormale enzymspiegels in spieren en lever (creatinekinase [CK], aspartaataminotransferase [ASAT], of alanineaminotransferase [ALAT]) in week 80

- * Verandering in cIMT vanaf baseline in week 80

- * Verandering vanaf baseline in groei (lengte en gewicht) en puberteitsontwikkeling (stadiëring volgens Tanner) in week 24, 48 en 80

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypercholesterolemie (verhoogd low-density-lipoproteïne-cholesterol [LDL-C] in het serum) is een vastgestelde risicofactor voor coronaire hartziekte bij mensen (Grundy et al, 2004), en meer dan 50 miljoen patiënten worden behandeld voor hypercholesterolemie in de Verenigde Staten en Europa (Kuklina et al, 2011; Kotseva et al, 2009; Tolonen et al, 2005). Cholesterolverhogingen die farmacologische therapie vereisen, komen niet vaak voor bij kinderen. Maar patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH), een vrijwel uitsluitend autosomaal dominante aandoening die vaak het gevolg is van deficiënte of defectieve LDLR-functie (Rader et al, 2003), hebben verhoogd LDL-C die in de kinderjaren begint. Omdat FH een genetische aandoening is, is de prevalentie onder kinderen zeer vergelijkbaar met de prevalentie onder jongere volwassenen.

In de pediatrische populatie kan FH worden geïdentificeerd door de combinatie van verhoogd LDL-C en een positieve geschiedenis van hypercholesterolemie en/of

premature cardiovasculaire ziekte in de familie. HeFH komt voor bij ongeveer één op de 200 tot 500 mensen wereldwijd (National Collaborating Centre, 2008; Nordestgaard et al, 2013; Rader et al, 2003). Ter vergelijking; HoFH is aanwezig bij 1 op 1.000.000 mensen (Goldstein et al, 2001). Zonder behandeling hebben deze patiënten ernstige hypercholesterolemie, ontwikkelen ze vroegtijdig ziekten van de kransslagaders, en hebben ze een verhoogd risico op prematuur cardiovasculair overlijden (Rader et al, 2003). Aangezien premature atherosclerose en vooral ziekten van de kransslagaders onderdeel zijn van het natuurlijke beloop van FH, zijn voorvallen in verband met ziekten van de kransslagaders en bijbehorende complicaties (bijv. manifestaties van myocardiischemie zoals pijn op de borst en myocardinfarct; percutane en operatieve revascularisatieprocedures enz.) in enige mate te verwachten bij deze populatie ongeacht blootstelling aan medicatie.

Voor de volwassen populatie zijn remmers van hydroxymethylglutarylco-enzym-A-reductase (HMG-CoA-reductase), oftewel statines, op dit moment de voorkeursbehandeling voor patiënten met HeFH en HoFH-patiënten (Grundy et al, 2004). Hoewel statines de sterfte in deze patiëntenpopulatie verlagen (Raaijmakers et al, 2011), kan de cholesterolspiegel nog hoog blijven bij FH-patiënten ondanks dieet, beweging en medicatie. Pediatrische richtlijnen in de Verenigde Staten (Daniels and Greer, 2008; McCrindle et al, 2007; Kavey et al, 2006) adviseren het overwegen van farmacologische behandeling na falen van aanvankelijke behandeling met aanpassingen in de manier van leven bij patiënten ≥ 10 jaar met LDL-C die is:

- * ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) voor het hoogste risico (bijv. diabetes mellitus)
- * ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) voor matig risico (bijv. ≥ 2 andere risicofactoren voor coronaire hartziekte, premature ziekten van de kransslagaders in de familiegeschiedenis)
- * ≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/l) voor het laagste risico (geen cardiovasculaire risicofactoren)

Evenzo adviseren behandelrichtlijnen van de European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS; Reiner et al, 2011) en van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE; National Collaborating Centre, 2008) statinebehandeling bij patiënten die ≥ 10 jaar zijn en HeFH of HoFH hebben, en het overwegen van farmacologische behandeling voor proefpersonen met HoFH op jongere leeftijd (Reiner et al, 2011). Wanneer een kind met FH uitzonderlijk hoog LDL-C en/of cardiovasculair risico heeft, zijn galzuurbinders en ezetimibe ook geïndiceerd en mogen deze in combinatie worden gebruikt. Dus hoewel momenteel verkrijgbare geneesmiddelen in staat zijn om LDL-C-spiegels te verlagen, zouden nieuwe therapieën die alleen of in combinatie met bestaande middelen kunnen worden gebruikt om LDL-C effectiever te verlagen, waardevol zijn voor zowel volwassenen als voor pediatrische patiënten met een ernstig verhoogde cholesterolspiegel.

Doel van het onderzoek

Primair

Beschrijven van de veiligheid en verdraagbaarheid van evolocumab SC gedurende 80 weken wanneer toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH.

Secundair Effectiviteit

* Beschrijven van de procentuele verandering en de verandering vanaf baseline in LDL-C, en de procentuele verandering vanaf baseline in niet-low-density-lipoproteïne-cholesterol (niet-HDL-C), apolipoproteïne-B (apo-B), verhouding totaal cholesterol/HDL-C, en verhouding apo-B/apolipoproteïne-A1 (apo-A1), bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH na 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH.

Secundair Veiligheid

* Beschrijven van de verandering vanaf baseline in steroïdhormonen en de incidentie bij proefpersonen van abnormale enzymspiegels in spieren en lever na 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH

* Beschrijven van de veranderingen vanaf baseline in de wanddikte van de halsslagader (cIMT) na 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH

* Beschrijven van de verandering vanaf baseline in parameters voor groei en puberteitsontwikkeling op gemeten tijdpunten met 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH

Overig Veiligheid

* Evalueren van de incidentie van abnormale bevindingen bij neurologisch onderzoek na 80 weken evolocumab SC toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH

* Beoordelen van de cognitieve functie, beoordeeld aan de hand van de verandering ten opzichte van baseline in de componenten van de Cogstate-reeks bij ingeplande toediening, na 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH

Verkendend

* Beschrijven van de verandering en de procentuele verandering op gemeten tijdpunten in LDL-C, totaal cholesterol, niet-HDL-C, apo-B, verhouding totaal cholesterol/HDL-C, verhouding apo-B/apo-A1, triglyceriden, VLDL-C, HDL-C, apo-A1, lipoproteïne(a) [Lp(a)], met 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH

* Beschrijven van de verandering op gemeten tijdpunten in prooteïneconvertase

subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) en ultra-sensitief C-reactief proteïne (hsCRP) met 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH

- * Beschrijven van de incidentie van abnormale bevindingen bij neurologisch onderzoek met 80 weken evolocumab SC, toegevoegd aan de standaardzorg bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar met HeFH of HoFH
- * Onderzoeken van de relatie tussen nieuwe en bestaande biochemische cardiovasculaire en lipide biomarkers en effecten van evolocumab bij pediatrische proefpersonen van 10 t/m 17 jaar oud met HeFH
- * Bij proefpersonen die instemmen met de optionele farmacogenetische analyse, onderzoeken van potentiële correlaties in onderzoeksgegevens waaronder de respons van proefpersonen op evolocumab met genetische variaties in markers van PCSK9-signalering, omloopsnelheid van low-density-lipoproteïne-receptor (LDLR), cholesterolmetabolisme, ontsteking en plaquestabiliteit

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, eenarmig multicenter onderzoek. Proefpersonen komen in aanmerking voor screening als ze onderzoek 20120123 hebben voltooid of als ze 10 t/m 17 jaar zijn op het moment van opname en HoFH hebben. De minimale verwachte deelname van proefpersonen met HeFH (prolongatie) is ongeveer 70% van de proefpersonen die deelnamen aan onderzoek 20120123 of ongeveer 111 proefpersonen. Daarnaast zullen circa 10 proefpersonen met HoFH (en zonder eerdere deelname aan een evolocumab-onderzoek) worden opgenomen voor een te verwachten totale deelname van circa 124 proefpersonen. De uiteindelijke deelname kan meer of minder zijn, afhankelijk van de bereidheid van 20120123-proefpersonen om door te gaan met toediening van evolocumab. Het onderzoek omvat ook afname van monsters voor biomarkerontwikkeling. Waar lokale voorschriften dit toestaan, zullen proefpersonen worden uitgenodigd om toestemming/instemming te verlenen voor farmacogenetische analyses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen gerandomiseerd worden om gedurende 80 weken maandelijks Evolocumab te ontvangen, in de vorm van 3 spuitjes subcutaan.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten moeten vaker een ziekenhuisbezoek afleggen; risico*s als gevolg van deelname zijn gekoppeld aan het onderzoeksproduct.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 LK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 LK
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)

Alle proefpersonen:

- Proefpersoon heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming of instemming verleend voordat onderzoekspecifieke activiteiten/procedures begonnen. en/of
- De wettelijk goedgekeurde vertegenwoordiger van de proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming verleend wanneer de proefpersoon te jong is om geïnformeerde toestemming te verlenen en de proefpersoon heeft schriftelijk

ingestemd op grond van lokale voorschriften en/of richtlijnen voordat met onderzoekspecifieke activiteiten/procedures is begonnen.

Proefpersonen met HeFH:

- Klaar met onderzoek 20120123 maar gebruikt toegewezen onderzoeksproduct nog.

Proefpersonen met HoFH:

- Mannelijk of vrouwelijk, ≥ 10 tot ≤ 17 jaar op het moment van opname in het onderzoek (inclusief het jaar nadat de proefpersoon het 17e levensjaar na geboorte heeft voltooid maar niet de dag waarop het 18e levensjaar na geboorte is voltooid).
- Diagnose van HoFH door genetische bevestiging of een klinische diagnose op basis van een voorgeschiedenis van een onbehandelde LDL-cholesterolconcentratie > 500 mg/dl (13 mmol/l) in combinatie met ofwel xanthoom voor tienjarige leeftijd of bewijs van heterozygote familiale hypercholesterolemie bij beide ouders.
- Proefpersonen moeten een vetarm dieet volgen en onderhoudstherapie in de vorm van lipidenverlagende geneesmiddelen (zoals statines, cholesterolabsorptieremmers, galzuurbinders, nicotinezuur of combinaties daarvan) krijgen.
- Lipidenverlagende therapie, inclusief de statinedosis, moet onveranderd blijven gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan LDL-C-screening; fibraten moeten stabiel blijven gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan screening.
- Nuchter LDL-C bij screening ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) zoals vastgesteld door centraal laboratorium.
- Nuchter triglyceriden ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) door centraal laboratorium bij screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle proefpersonen:

- Op dit moment onder behandeling met een ander experimenteel product of onderzoeksgeneesmiddel, of minder dan 30 dagen sinds beëindiging van behandeling met een ander experimenteel product of onderzoeksgeneesmiddel(en). Andere onderzoeksprocedures of -behandelingen tijdens deelname aan dit onderzoek zijn uitgesloten.
- Vrouwelijke proefpersoon die menstrueert en niet bereid is om een aanvaardbare methode van effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met evolocumab en gedurende nog eens 15 weken na het einde van de behandeling met evolocumab. Een vrouw die menstrueert wordt beschouwd als een vrouw die kinderen kan krijgen.
- Vrouwelijke proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding, of is van plan om zwanger te worden tijdens de screening, tijdens de behandeling met evolocumab, en binnen 15 weken na het einde van de behandeling met evolocumab.

- Onbetrouwbaarheid als onderzoeksdeelnemer op basis van de kennis van de onderzoeker (of diens vertegenwoordiger) over de proefpersoon (bijv. alcoholmisbruik of gebruik van andere drugs in het afgelopen jaar, niet in staat of niet bereid om zich aan het protocol te houden, of psychose).
- Proefpersoon zal niet beschikbaar zijn voor of voldoen aan door het protocol voorgeschreven onderzoeksbezoeken of -procedures, voor zover de proefpersoon en de onderzoeker kunnen nagaan (NB: de bezoeken op dag 1 en in week 80 moeten worden ingepland op ongeveer hetzelfde moment van de dag, en moeten zo dicht mogelijk rond 8 uur in de ochtend plaatsvinden aangezien de gemeten hormonen een dag-en-nachtritme hebben).
- Bekende gevoeligheid voor een van de werkzame stoffen of hun ingrediënten die tijdens de dosering zullen worden toegediend, bijv. carboxymethylcellulose.

Proefpersonen met HoFH:

- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73m² bij screening, bevestigd via herhaalde meting ten minste 1 week later. NB: eGFR zal door het centrale laboratorium worden berekend en aan de locatie worden doorgegeven voor bepaling van geschiktheid.
- Persistente actieve leverziekte of leverinsufficiëntie, gedefinieerd als aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 2 maal de ULN vastgesteld aan de hand van analyse door centrale laboratorium bij screening, bevestigd via een herhaalde meting ten minste 1 week later.
- CK > 3 maal de ULN bij screening, bevestigd via een herhaalde meting ten minste 1 week later.
- Bekende actieve infectie of grote hematologische, renale, metabole gastro-intestinale of endocriene insufficiëntie naar het oordeel van de onderzoeker.
- Proefpersoon heeft een remmer van cholesterylestertransferproteïne (CETP) zoals anacetrapib, dalcetrapib of evacetrapib in de laatste 12 maanden, of mipomersen of lomitapide in de laatste 5 maanden voorafgaand aan LDL-C-screening gebruikt.
- Proefpersoon heeft evolocumab of een andere PCSK9-remmer gekregen binnen 12 weken voor screening.
- Voorgeschiedenis of bewijs van een andere klinisch belangrijke stoornis, aandoening of ziekte, of geplande of verwachte procedure die, naar de mening van de onderzoeker of de arts van Amgen, indien geconsulteerd, een risico voor de veiligheid van de proefpersoon zou kunnen inhouden of de evaluatie, procedures of voltooiing van het onderzoek zou belemmeren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-04-2017

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Repatha

Generieke naam: Evolocumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
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:	10-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2021
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	EUCTR2015-002276-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02624869
CCMO	NL56501.018.16

Resultaten