

Een open-label onderzoek voor het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van evinacumab op de lange termijn bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 10-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab 15 mg/kg dat elke 4 weken (Q4W) intraveneus (IV) wordt toegediend aan patiënten met homozygote familiale cholesterolemie (HoFH).-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55891

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R1500-CL-1719 (0456/0171)

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

erfelijk abnormaal hoog cholesterolniveau, homozygote familiale hypercholesterolemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: By the study sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Evinacumab (REGN1500), Fase 3, homozygote familiale hypercholesterolemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie en ernst van bijwerkingen als gevolg van de behandeling (TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event) en andere veiligheidsvariabelen tijdens de open-label behandelingsperiode bij patiënten die werden behandeld met evinacumab 15 mg/kg IV Q4W.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn:

- De procentuele en absolute verandering in LDL-C na verloop van tijd
- De procentuele en absolute verandering in Apo B na verloop van tijd
- De procentuele en absolute verandering in niet-HDL-C na verloop van tijd
- De procentuele en absolute verandering in TC na verloop van tijd
- De procentuele en absolute verandering in TG's na verloop van tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten met HoFH, bij wie het kan gaan om patiënten die hebben deelgenomen aan een eerder evinacumab-onderzoek, en om evinacumab-naïeve patiënten met HoFH. Het onderzoek is bedoeld voor het

verschaffen van veiligheid op de lange termijn en van aanvullende informatie over evinacumab met betrekking tot werkzaamheid en farmacokinetica (PK) bij de behandeling van volwassen en adolescente patiënten met HoFH.

Hypothese: Blokkering van ANGPTL3 met evinacumab zal LDL-C verlagen of een consistente verlaging op lange termijn handhaven en een acceptabel veiligheidsprofiel blijven vertonen bij patiënten met HoFH.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab 15 mg/kg dat elke 4 weken (Q4W) intraveneus (IV) wordt toegediend aan patiënten met homozygote familiale cholesterolemie (HoFH).
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van evinacumab 15 mg / kg IV toegediend Q4W bij adolescente patiënten met HoFH te evalueren.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Het evalueren van het effect van evinacumab 15 mg/kg IV op lipidenparameters (d.w.z. lipoproteïnecholesterol met lage dichtheid [LDL-C], apolipoproteïne B [Apo B], lipoproteïnecholesterol met niet-hoge dichtheid [HDL-C], totaal cholesterol [TC] en triglyceriden [TG]) bij patiënten met HoFH
- Om het effect van evinacumab 15 mg / kg IV op lipideparameters (dwz LDL-C, Apo B, niet-HDL-C, TC en TG) te evalueren bij adolescente patiënten met HoFH
- Het evalueren van de potentiële ontwikkeling van anti-evinacumab antilichamen

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label onderzoek dat is opgezet voor het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van evinacumab op de lange termijn bij patiënten met HoFH. Patiënten die in aanmerking komen voor dit onderzoek zijn mannelijke en vrouwelijke patiënten met HoFH, die stabiele lipidenmodificerende therapie krijgen (LMT), zoals van toepassing. Lipidenmodificerende therapie kan bestaan uit een maximaal verdraagbare statine, ezetimibe, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)-remmer-antilichaam en lipoproteïneafereze. Patiënten met HoFH die hebben deelgenomen aan een eerder evinacumab-onderzoek (bijv. R1500-CL-1331 en R1500-CL-1629) en evinacumab-naïeve patiënten met HoFH komen in aanmerking.

Dit onderzoek bestaat uit 4 perioden: een aanlooperperiode, een screeningsperiode, een open-label behandelingsperiode en een follow-up periode.

Aanlooperperiode

Patiënten bij wie de diagnose van HoFH niet kan worden bevestigd met de vermelde klinische criteria of met eerdere genotyperingsresultaten kunnen worden toegelaten tot de aanlooperperiode om hun mutatiestatus te bepalen.

Screeningsperiode

Alle evinacumab-naïeve patiënten die een stabiele achtergrond-LMT krijgen, beginnen aan een screeningsperiode van 2 weken. Patiënten die eerder hebben deelgenomen aan een evinacumab-onderzoek en niet binnen 7 dagen na voltooiing van het EOS-bezoek (End Of Study: einde van het onderzoek) van het vorige onderzoek aan deze studie beginnen, moeten worden gescreend.

Open-label behandelingsperiode:

Patiënten die het EOS-bezoek in het eerdere evinacumab-onderzoek hebben afgelegd binnen 7 dagen vóór het baseline-/dag 1-bezoek van dit open-label onderzoek hoeven het screeningsbezoek niet te ondergaan en kunnen direct tot dit onderzoek worden toegelaten als ze voldoen aan alle toelatingscriteria en aan geen van de uitsluitingscriteria. Het EOS-bezoek van het eerdere onderzoek kan dienen als baseline-/dag 1-bezoek van dit open-label onderzoek, en overlappende bepalingen hoeven in dit onderzoek niet te worden herhaald. Baselinebepalingen en -procedures die de bepalingen bij het EOS-bezoek van het vorige onderzoek niet overlappen, dienen plaats te vinden nadat alle EOS-bepalingen en -procedures van het eerdere evinacumab-onderzoek zijn voltooid.

Te beginnen op dag 1 (baseline) zullen alle patiënten om de 4 weken (Q4W) evinacumab 15 mg/kg IV toegediend krijgen. De behandeling met evinacumab zal worden voortgezet tot zich een van de volgende voordoet: (1) Klinische ontwikkeling van evinacumab voor de indicatie die in dit onderzoeksprotocol wordt beschreven, wordt gestopt, (2) Klinische ontwikkeling van evinacumab wordt beëindigd, (3) Risico/voordeel van evinacumab in deze patiëntenpopulatie wordt ongunstig geacht, (4) Evinacumab is goedgekeurd door de lokale regelgevingsinstantie voor het onderzoekscentrum, (5) Voor lokale beëindiging van het onderzoek: er is een beslissing genomen om geen goedkeurig te vragen voor een indicatie ter behandeling van patiënten met HoFH in de regelgevingsregio waarin het onderzoek wordt uitgevoerd (of om te stoppen met de inspanningen voor het verkrijgen van een dergelijke goedkeuring)

Follow-upperiode: Patiënten zullen gedurende 24 weken na het ontvangen van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel worden gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W

Inschatting van belasting en risico

Zie de bijlage in de proefpersonen informatie voor een overzicht van de risico's en bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor opname in het onderzoek moet een patiënt voldoen aan de volgende criteria:

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten ≥ 12 jaar met HoFH. Patiënten van ≥ 12 jaar oud worden alleen ingeschreven in landen waar dit is toegestaan door de regelgevende instantie en de Institutional Review Board (IRB) of Ethische

Commissie (EC).

2. Diagnose van functionele HoFH op basis van ten minste 1 van de volgende genetische of klinische criteria:

a. Gedocumenteerde functionele mutatie of mutaties in beide LDLR-allelen.

Opmerking: Patiënten die nul receptormutaties op beide LDLR-allelen hebben, d.w.z. dubbel nul, komen in aanmerking.

b. Aanwezigheid van homozygote of samengestelde heterozygote mutaties in Apo B of PCSK9.

Opmerking: Patiënten die dubbel heterozygoot zijn, d.w.z. mutaties op verschillende genen (bijv. LDLR/PCSK9), en patiënten met homozygote LDLRAP1-mutaties komen in aanmerking.

c. Onbehandeld TC >500 mg/dl (12,93 mmol/l) en TG <300 mg/dl (3,39 mmol/l)
EN

beide ouders met gedocumenteerd TC >250 mg/dl (6,47 mmol) OF huid- of peesxanthoom vóór de leeftijd van 10 jaar.

3. Voor patiënten die hebben deelgenomen aan een eerder evinacumab- of alirocumab-onderzoek: voltooiing van het onderzoek waaraan zij hebben deelgenomen.

4. Bereid en in staat zijn om zich te houden aan de ziekenhuisbezoeken en de procedures die verband houden met het onderzoek.

5. Akkoord met onderzoeksdeelname door middel van ondertekende toestemming na ontvangst van informatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria voor evinacumab-naïeve patiënten, Een patiënt die voldoet aan een van de volgende criteria zal worden uitgesloten van het onderzoek:

1. Gelijktijdige medicatie en procedures die voorafgaand aan het baselinebezoek niet stabiel waren (zie rubriek 7.7.2 voor geneesmiddelen en procedures en hun bijbehorende vereiste behandelingsduur).

2. Een nieuwe aandoening of verergering van een bestaande aandoening, die naar de mening van de onderzoeker de patiënt ongeschikt zou maken voor toelating of die de patiënt zou belemmeren om deel te nemen aan het onderzoek of dit te voltooien.

3. Voorgeschiedenis van een MI, onstabiele angina met ziekenhuisopname, CABG-operatie (Coronary Artery Bypass Graft), percutane coronaire interventie, ongereguleerde cardiale aritmie, carotisoperatie of -stent, beroerte, TIA, klepvervangingsoperatie, carotisrevascularisatie, endovasculaire procedure of chirurgische ingreep voor perifere vasculaire aandoening binnen 3 maanden vóór het baselinebezoek

4. Aanwezigheid van een klinisch significante ongereguleerde endocriene aandoening waarvan bekend is dat deze de lipiden of lipoproteïnen in serum beïnvloed.

Opmerking: Patiënten op thyroïdsuppletie therapie kunnen worden toegelaten als

de dosering van de substitutietherapie al gedurende ten minste 12 weken vóór screening stabiel is en de concentratie thyreotropine (TSH) bij het screeningsbezoek binnen het normale bereik valt.

5. Recente diagnose (binnen 3 maanden vóór het screeningsbezoek) van diabetes mellitus of slecht gereguleerde (HbA1c > 9%) diabetes.

6. Gebruik van systemische corticosteroïden, tenzij deze worden gebruikt als substitutietherapie voor aandoeningen van de hypofyse of bijnieren, met een stabiel regime gedurende ten minste 6 weken vóór het screeningsbezoek.

Opmerking: Behandeling met topische, intra-articulaire, nasale, geïnhaleerde en oftalmologische steroïden worden niet als 'systemisch' beschouwd en zijn toelaatbaar.

7. Gebruik van oestrogeen- of testosterontherapie, tenzij het behandelingsregime sinds minimaal 6 weken vóór het screeningsbezoek stabiel is en verandering van het regime tijdens het onderzoek niet wordt verwacht.

8. Systolische bloeddruk >160 mmHg of diastolische bloeddruk >100 mmHg bij het screeningsbezoek.

9. Voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of in-situ cervixcarcinoom.

10. Voorgeschiedenis met hartfalen van NYHA-klasse IV (New York Heart Association) binnen 12 maanden vóór screening.

Zie het protocol voor uitsluitingscriteria 11-19., Uitsluitingscriteria voor patiënten uit een eerder evinacumab-onderzoek, Een patiënt die aan een of meer van de volgende criteria voldoet, zal van het onderzoek worden uitgesloten:

1. Significante afwijking van het protocol in het vorige onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker, zoals niet-naleving door de patiënt.

2. Gelijktijdige medicatie en procedures die niet stabiel zijn geweest voorafgaand aan het baselinebezoek (zie paragraaf 7.7.2 voor medicatie en procedures en de vereiste behandelingsduur ervan).

3. Bijwerkingen resulterend in definitief stoppen met het eerdere onderzoek.

4. Elke nieuwe aandoening of verergering van een bestaande aandoening, waardoor de patiënt naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt is voor opname in het onderzoek, of waardoor de onderzoeksdeelname of -voltooiing verstoord zou kunnen worden., Zie het protocol voor uitsluitingscriteria 5-19.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-04-2018
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	evinacumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2021

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	EUCTR2017-003170-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03409744
CCMO	NL64053.018.17