

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek naar ISIS 678354 subcutaan toegediend aan proefpersonen met ernstige hypertriglyceridemie

Gepubliceerd: 08-04-2022 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510696-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Evalueren van de effectiviteit van olezarsen in vergelijking met placebo op de procentuele verandering in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54207

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISIS 678354-CS5

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

ernstig hoog vetgehalte (triglyceriden), ernstige hypertriglyceridemia

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals;inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ernstige hypertriglyceridemie, ISIS 678354, Olezarsen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

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

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- Procentuele verandering in nuchtere triglyceriden op 12 maanden (gemiddelden van week 51 en week 53) vanaf baseline in vergelijking met placebo
- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden < 500 mg/dL (5.65 mmol/L) bereikt op 6 en 12 maanden vergeleken met placebo
- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden < 800 mg/dL (10 mmol/L) bereikt op 6 en 12 maanden vergeleken met placebo in de subgroep van patiënten met baseline triglyceriden ≥ 880 mg/dL
- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden < 1000 mg/dL (11.29 mmol/L) bereikt op 6 en 12 maanden vergeleken met placebo in de subgroep van patiënten met baseline triglyceriden ≥ 1000 mg/dL
- Procentuele verandering vanaf baseline op 6 en 12 maanden vergeleken met placebo in nuchtere:

o apolipoproteïne C-III

o very-low density lipoproteïne cholesterol (VLDL-C)

o non-high density lipoproteïne cholesterol (non-HDL-C)

o high-density lipoproteïne cholesterol (HDL-C)

- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis gedurende de behandelperiode vergeleken met placebo, bij proefpersonen met ≥ 2 beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis in de 5 jaar voorafgaand aan inclusie. Dit eindpunt zal worden geëvalueerd in de gecombineerde data van deze studie en ISIS678354-CS6 (een andere fase 3 studie bij patiënten met ernstige hyperglyceridemie), omdat de individuele studies mogelijk een niet groot genoeg sample size hebben om betekenisvolle conclusies te maken.

- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis van week 13 tot week 53 vergeleken met placebo, bij proefpersonen met ≥ 2 beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis in de 5 jaar voorafgaand aan inclusie. Dit eindpunt zal worden geëvalueerd in de gecombineerde data van deze studie en ISIS678354-CS6 voor dezelfde reden als hierboven beschreven.

- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis gedurende de behandelperiode vergeleken met placebo. Dit eindpunt zal worden geëvalueerd in de gecombineerde data van deze studie en ISIS678354-CS6 voor dezelfde reden als hierboven beschreven.

- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis van week 13 tot week 53 vergeleken met placebo. Dit eindpunt zal worden geëvalueerd in de gecombineerde data van deze studie en ISIS678354-CS6 voor dezelfde reden als hierboven beschreven.

Aanvullende/verkennde eindpunten:

- Deel van de proefpersonen dat een verschillend % afname in nuchtere triglyceriden vanaf baseline bereiken op 12 maanden in vergelijking met placebo
- Deel van de proefpersonen dat verschillende drempelwaarden in nuchtere triglyceriden bereikt op 6 en 12 maanden in vergelijking met placebo
- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden >2000 mg/dL (22.6 mmol/L) bereikt op 6 en 12 maanden in vergelijking met placebo in de subgroep van patiënten met baseline triglyceriden < 2000 mg/dL
Procentuele verandering in nuchter restant cholesterol, totaal cholesterol, low density lipoproteïne cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B, B-48, E en C vanaf baseline op 6 en 12 maanden vergeleken met placebo
- Lipoproteïne deeltjesgrootte/aantal (selecteer sites*)
- Homeostatisch Model Beoordeling van Insuline Resistentie (HOMA-IR),
Homeostatisch Model Beoordeling van de Beta Cell Functie (HOMA-B), hemoglobine A1c (HbA1c)
- Fibrose-4 (FIB-4) index
- Inflammatoire en exploratieve biomarkers in het bloed, gerelateerd aan cardiometabolische ziekten
- Door patiënten gemelde buikpijn en andere symptomen gemeten door de familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) symptomen module van de FCS Symptomen en Impactschaal en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), zoals gemeten in de PROMIS 29+2 meting, de EQ-5D-5L, de *Patiënt Globale Impressie van Gezondheid* en *Patiënt Globale Impressie van Verandering in Gezondheid*
- Verandering in HFF van baseline tot 12 maanden, gemeten door MRI (selecteer

sites*)

* Uit te voeren bij een gelimiteerd aantal geselecteerde sites

Veiligheidseindpunten:

- Aantal onafhankelijke beoordeelde voorvallen van onhankelijke berechte MACE en de samenstelling van CV-overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte en arteriële revascularisatie (coronair en niet-coronair), en de drievoudige samenstelling van CV-overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale beroerte.
- Verhouding van de triglyceride polygene risico score met baseline tryglyceriden, triglyceriden verlaging en pancreatitis incidentie
- Frequentie van IC bezoeken ongeacht de reden, frequentie van ziekenhuisopnames ongeacht de reden, frequentie van IC bezoeken voor buikpijn of ziekenhuisopnames voor buikpijn, en het totaal aantal dagen in het ziekenhuis vergeleken met placebo
- Farmacokinetiek: plasma piek and dal blootsleing; half-leven voor proefpersonen die niet doorgaan naar de OLE studie.
- blootstelling/reactie voor apolipoproteïne C-III en triglyceriden en factoren die de farmacokinetiek (PK) en -dynamica (PD) beïnvloeden kunnen geëvalueerd worden in deze studie of in de toekomst, als deel van de populatie PK/PD en covariaat analyse, indien nodig geacht, en de resultaten zullen afzonderlijk worden gerapporteerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoge niveaus van vetten (triglyceriden) in het bloed (ernstige hypertriglyceridemie) veroorzaken een verminderde bloedstroom in de microcirculatie. Dit kan van invloed zijn op veel orgaansystemen, waaronder het centrale zenuwstelsel, het hart- en vaatstelsel, het bewegingsapparaat en het maagdarmsstelsel. Het kan ook van invloed zijn op iemands gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Mensen ervaren vaak frequente en ernstige buikpijn (maagstreek), gebrek aan energie en kracht, angst voor mogelijke pijnaanvallen en algehele gezondheid, concentratieproblemen en lopen een hoger risico op het ontwikkelen van acute ontsteking van de alvleesklier. De alvleesklier is een orgaan in het maaggebied dat helpt bij de spijsvertering en de bloedsuikerspiegel reguleert. Ontsteking van de alvleesklier veroorzaakt hevige pijn in de maagstreek, vereist vaak een lang verblijf in het ziekenhuis en kan leiden tot pancreasbeschadiging en kritieke ziekte. Standaard therapeutische vetverlagende middelen zoals statine, ezetimibe, fibraten, visolie en niacine, kunnen onvoldoende zijn om triglyceriden te verminderen bij mensen met ernstige hypertriglyceridemie.

Apolipoproteïne C-III (apoC-III) wordt aangetroffen in het bloed en verhoogt het vetgehalte in het bloed. Het onderzoeksgeneesmiddel, olezarsen (ISIS 678354), vermindert de hoeveelheid apoC-III in het bloed. Dit kan mensen helpen de hoeveelheid vet in het bloed te verlagen. Het onderzoeksgeneesmiddel kan hopelijk enkele van de symptomen verminderen die men zou kunnen ervaren bij hoge vetgehalten (bijv. ontsteking van de alvleesklier).

Gezondheidsautoriteiten hebben het onderzoeksgeneesmiddel niet goedgekeurd voor de behandeling van ernstige hypertriglyceridemie en kan als zodanig alleen voor onderzoek worden gebruikt. Het onderzoeksgeneesmiddel is eerder bij mensen getest.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510696-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: Evalueren van de effectiviteit van olezarsen in vergelijking met placebo op de procentuele verandering in nuchtere triglyceriden vanaf baseline

Secundaire doelstellingen:

- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden < 500 mg/dL (5.65 mmol/L) bereikt
- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden < 880 mg/dL (10 mmol/L) bereikt
- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden < 1000 mg/dL (11.29

mmol/L) bereikt

- Procentuele verandering in nuchter apolipoproteïne C-III, very-low density lipoproteïne cholesterol (VLDL-C), non-high density lipoproteïne cholesterol (non-HDL-C) en high-density lipoproteïne cholesterol (HDL-C) vanaf baseline
- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis bij proefpersonen met ≥ 2 beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis in de 5 jaar voorafgaand aan inclusie
- Aantal beoordeelde voorvallen van acute pancreatitis

Aanvullende/verkennde doelstellingen:

- Deel van de proefpersonen met verschillende % afname in nuchtere triglyceriden vanaf baseline
- Deel van de proefpersonen dat een reductie in drempelwaarde in nuchtere triglyceriden van bereikt.
- Deel van de proefpersonen dat nuchtere triglyceriden > 2000 mg/dL (22.6 mmol/L) bereikt
- Procentuele verandering in nuchter restant cholesterol, totaal cholesterol, low density lipoproteïne cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B, B-48, E en C
- Lipoproteïne deeltjesgrootte/aantal (selecteer sites*)
- Metingen van glycemie
- Fibrose 4 (FIB-4) index
- Inflammatoire en exploratoire biomarkers in bloed, gerelateerd aan cardiometabolische ziekten
- Door patiënten gemelde buikpijn, andere symptomen en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)
- Verandering in levervetfractie (HFF) (selecteer sites*)
- Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE)
- Verhouding van triglyceride polygene risico score met triglyceride verlaging en pancreatitis incidentie
- Frequentie van IC bezoeken ongeacht de reden, frequentie van ziekenhuisopnames ongeacht de reden, frequentie van IC bezoeken of ziekenhuisopnames voor buikpijn, en het totaal aantal dagen in het ziekenhuis in vergelijking met de placebogroep
- Farmacokinetiek: blootstelling/reactie analyses met gebruik van relevante blootstellingsparameters en -biomarkers

* Uit te voeren bij een gelimiteerd aantal geselecteerde sites

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek. Geschikte proefpersonen beginnen met een screeningsperiode van ongeveer 4-8 weken (hooguit 12 weken) bestaande uit een dieet/leefstijl stabilisatie-/aanlooperperiode van minimaal 2 weken, en een

kwalificatieperiode van ongeveer 2 tot 4 weken. Na kwalificatie worden ongeveer 540 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 olezarsen of placebo in een behandelperiode van 53 weken. Proefpersonen in cohort A krijgen 50 mg olezarsen eenmaal in de 4 weken (Q4W) of een bijpassende hoeveelheid placebo (0,5 ml) in de weken 1-49 van de behandelperiode. Proefpersonen in cohort B krijgen 80 mg olezarsen Q4W of een bijpassende hoeveelheid placebo (0,8 ml) in de weken 1-49 van de behandelperiode. De 80 mg dosis (geblindeerde olezarsen of placebo) kan aangepast worden in 50 mg elke 4 weken vanwege verdraagzaamheids- of veiligheidsredenen na overleg met de medische monitor van de sponsor de aangewezen persoon. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van (1) triglyceriden ≥ 880 mg/dL (10 mmol) vs. < 880 mg/dL en (2) pancreatitis in de voorgeschiedenis (binnen 10 jaar voor de screening. De voedings- en leefstijladviezen zullen starten bij aanvang van de screeningsperiode en worden voortgezet gedurende de gehele studie. 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 centrale ethische commissie en de toepasselijke toezichthoudende organen. Proefpersonen die niet aan het vervolgonderzoek deelnemen, beginnen dan met de post-therapeutische evaluatieperiode van 13 weken. Alle eindpunten worden beoordeeld nadat de laatste proefpersoon het bezoek van week 53/het einde van de behandeling heeft afgerond.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Olezarsen (ISIS 678354, een antisense oligonucleotide-remmer van apolipoproteïne C-III productie) of placebo wordt toegediend in de vorm van subcutane (SC) injecties. Er werd gekozen voor doses van 50 mg en 80 mg olezarsen eenmaal elke 4 weken toe te dienen 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. Patiënten die het placebo ontvangen zullen een overeenkomstig volume van het placebo ontvangen (0.5 of 0.8 ml).

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek duurt ongeveer 70-78 weken en omvat 21 bezoeken. Procedures: proefpersonen zullen lichamelijk onderzoek ondergaan (lichaamsgewicht en lengte), onderzoek van de vitale functies (bloeddruk, lichaamstemperatuur, ademhaling en hartslag), verschillende bloedafnames, urinebeoordelingen, MRI en electrocardiografie. De medische voorgeschiedenis en medicatiegeschiedenis worden beoordeeld. De proefpersoon moet vragenlijsten invullen. Patiënten wordt gevraagd een stabiel dieet te volgen en hun alcoholgebruik te beperken, voor een optimale controle van triglyceriden; Hiervoor wordt dieetadvisering gegeven. Bovendien moeten mannelijke patiënten

en vrouwen in de vruchtbare leeftijd zich onthouden van sperma-/eiceldonatie en zich onthouden van of effectieve anticonceptie toepassen vanaf het moment van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming tot ten minste 17 weken na hun laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Alvorens nuchtere bloedmonsters te verzamelen, moet de proefpersoon ten minste 10 uur vasten. Het onderzoeksgeneesmiddel (bijwerkingen) en de procedure (bijv. huidirritatie door ecg, zich zwak voelen door vasten, blauwe plekken door het verzamelen van bloed) gaan gepaard met enkele risico's.

Voordelen: Als een proefpersoon meedoet aan dit onderzoek, betekent dit niet dat de ziekte zal genezen of dat de proefpersoon minder last zal hebben van zijn/haar ziekte. Maar als de proefpersoon meedoet, helpt proefpersoon de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in de behandeling van Ernstige Hypertriglyceridemie.

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

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

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. Nuchter triglyceriden ≥ 500 mg/dL (5.65 mmol/L) bij zowel de run-in periode, als de qualificatie periode als volgend:
 - a. Nuchter triglyceriden ≥ 500 mg/dL (5.65 mmol/L) bij het screenings run-in bezoek. Als nuchter triglyceride level < 500 mg/dL en ≥ 350 mg/dL (3.95 mmol/L) is mogen er tot 2 extra testen gedaan worden waarbij het gemiddelde van beide testen wordt gebruikt om te kwalificeren
 - b. Nuchter triglyceriden ≥ 500 mg/dL (5.65 mmol/L) bij het screenings kwalificatie bezoek. Als nuchter triglyceride level < 500 mg/dL en ≥ 350 mg/dL (3.95 mmol/L) is mogen er tot 2 extra testen gedaan worden waarbij het gemiddelde van de testen wordt gebruikt om te kwalificeren
4. Patiënten moeten lipidenverlagende medicatie krijgen die overeenkomen met de standaardbehandeling, gebaseerd op de lokale richtlijnen. Lipidenverlagende medicaties moeten geoptimaliseerd en gestabiliseerd zijn voor ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening om veranderingen in deze medicatie tijdens de studie te minimaliseren. Patiënten die OTC omega-3 vetzuren nemen dienen zoveel mogelijk hetzelfde merk te gebruiken tot het einde van de study.
5. 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 met follikel stimulerend hormoon (FSH)-waarden in het postmenopauzale bereik van het betreffende laboratorium)
 - iii. Onthouden van* of
 - 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 (olezarsen of placebo)
 - b. Mannen: chirurgisch gesteriliseerd, onthouden van* 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 (olezarsen 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 postovulatiemethoden), verklaring van onthouding voor de duur van het onderzoek en terugtrekken zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden

6. Patiënten moeten bereid zijn zich aan dieet en leefstijl aanbevelingen te houden waar mogelijk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diabetes mellitus met een van de volgende criteria:
 - a. Nieuw gediagnostiseerd binnen 12 weken voorafgaande aan de screening of tijdens de screeningsperiode
 - b. HbA1c $\geq 9.5\%$ tijdens screening
 - c. Verandering in basaal insuline regime $>20\%$ binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of tijdens de screeningsperiode
 - d. Voor patiënten met type 1 diabetes: een episode van diabetische ketoacidose van ≥ 3 episoden van ernstige hypoglycemie binnen de 6 maanden voorafgaand aan de screening of tijdens de screeningsperiode.
2. Acuut coronair syndroom of beroerte/TIA binnen 6 maanden voorafgaand aan screening of tijdens de screeningsperiode. Ingrijpende operatie, perifere revascularisatie of niet-urgente percutaan coronaire interventie binnen 3 maanden voorafgaand aan screening, tijdens de screening of een aankomende geplande ingrijpende operatie of een ingrijpende procedure (bijvoorbeeld arteriële revascularisatie) tijdens de duur van de studie.
3. Actieve pancreatitis binnen 4 weken voorafgaand aan screening of tijdens de screeningsperiode.
4. Screeningslaboratoriumwaarden als volgt, of andere klinisch significante afwijkingen in screeningslaboratoriumwaarden die een proefpersoon ongeschikt zouden maken voor inclusie in het onderzoek:
 - a. Alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase $> 3,0 \times$ bovengrens van de normaalwaarde.
 - b. Totaal bilirubine $> 1,5 \times$ bovengrens normaalwaarde tenzij als gevolg van syndroom van Gilbert
 - c. Geschatte glomerulaire filtratie snelheid $< 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ [bepaald met behulp van de CKD-EPI-formule voor creatinineklaring; (Levey et al. 2009)]
 - d. Verhouding eiwit-creatinine in de urine $\geq 500 \text{ mg/g}$ (56.5 mg/mmol)
5. Niet onder controle gebrachte arteriële hypertensie (bloeddruk $> 180/100 \text{ mmHg}$) ondanks antihypertensieve therapie
6. Niet onder controle gebrachte hypothyreoïdie als die met thyroïde

stimulerend hormoon (TSH) $> 1,5 \times \text{ULN}$ en vrij thyroxine (T4) $< \text{LLN}$, klinisch bewijs van hypothyreoïdie of thyroïde hormoon therapie dat niet stabiel is gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan of gedurende de Screening.

7. 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 therapie die niet opgeslost is op onderzoeksdag 1

8. Actieve infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C of hepatitis B gediagnosticeerd aan de hand van initiële serologische testen en bevestigd met RNA-onderzoek (HIV, hepatitis C), of positieve HBsAg (hepatitis B), respectievelijk, of behandeling voor hepatitis C binnen 6 maanden voor de screening. Proefpersonen bij screening die positief testen via serologie (bijvoorbeeld positief voor Hepatitis C antilichaam) maar negatief via RNA mogen toegelaten worden in samenspraak met de medisch toezichthouder van de opdrachtgever of de aangewezen persoon

9. Maligniteit gediagnosticeerd of behandeld minder dan 5 jaar geleden voorafgaand aan de screening of tijdens de screeningsperiode, met uitzondering van niet-melanome huidkankers, carcinoma in situ van de baarmoederhals, ductaal borst carcinoom in situ, of stadium 1 prostaatkanker 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 of de aangewezen persoon

10. Een FCS diagnose (type 1 hyperlipoproteïnemie) gedocumenteerd door bevestigde homozygote, compound heterozygote of dubbel heterozygote verlies van functie mutaties in type 1-veroorzakende genen (zoals LPL GPIHBP1, APOA5, APOC2, GPD1, of LMF1). Patiënten met een verdenking van FCS zonder voorafgaande diagnose dienen genetisch getest te worden voorafgaand aan de randomisatie. Patiënten dienen genetisch getest te worden indien de score ≥ 9 is.

11. Hypersensitiviteit voor de actieve bestanddelen of een van de andere hulpstoffen (olezarsen of placebo)

12. 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

13. Eerdere behandeling met een oligonucleotide (met inbegrip van siRNA) binnen 4 maanden of 5 halfwaardetijden van de screening of tijdens de screeningsperiode, naargelang welke langer is. Deze exclusie geldt niet voor vaccins.

14. Beperkingen gelijktijdige medicatie/procedure:

a. Systemische corticosteroïden of anabole steroïden in de 6 weken voorafgaand aan screening of tijdens het onderzoek, tenzij goedgekeurd door de medisch toezichthouder van de opdrachtgever of de aangewezen persoon. Deze exclusie is niet van toepassing op locale injecties met geen verwacht systemisch effect.

b. Gebruik van galzuurbinden harsen colestipol, cholestyramine, or colesevelam binnen 4 weken voorafgaand aan Screening, tijdens de screening of gepland tijdens het onderzoek

- c. Plasma-afereze in de 4 weken voorafgaand aan screening, gedurende de screening of gepland tijdens het onderzoek
- d. Verandering of verwachte vereiste voor significante verandering in de titratie van medicaties die erom bekend staan dat ze hypertriglyceridemie verergeren, zoals niet selectieve bètablokkers (bijvoorbeeld propranolol, nadolol, timolol, penbutolol, sotalol, pindolol), thiaziden, isotretinoïne, de orale antidiabetische medicaties tamoxifen, oestrogenen of progestinen binnen 4 weken voorafgaand aan de screening of gedurende de duur van de studie.
- e. Verandering of verwachte behoefte aan significante verandering in titratie van therapieën waarvan bekend is dat ze de triglyceriden significant verminderen (zoals GLP-1-agonisten, andere incretinemimetica, fentermine/topiramaat, naltrexon/bupropion, xenonische of bariatrische chirurgie) binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of gedurende de duur van de proef.
- f. Verandering of verwachte behoefte aan significante verandering in atypische antipsychotische medicatie (bijvoorbeeld olanzapine en clozapine) binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of gedurende de duur van de studie.
- 15. Bloed- of plasmadonatie van 50 tot 499 ml binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of van > 499 ml binnen 60 dagen voorafgaand aan de screening of gepland gedurende de studie.
- 16. 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
- 17. Hebben van een andere aandoening, waaronder huidig of recentelijk (<1 jaar) alcoholmisbruik of misbruik van andere substanties, die, volgens de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt maakt voor inclusie, of die zou kunnen verhinderen dat de proefpersoon deelneemt aan het onderzoek of het onderzoek voltooid

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 29-12-2022
Aantal proefpersonen: 35
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-10-2023
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
CTIS	CTIS2024-510696-38-00
EudraCT	EUCTR2021-002192-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05079919
CCMO	NL78070.000.22