

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek ter beoordeling van de verdraagbaarheid en werkzaamheid op de LDL-C van AMG 145 bij proefpersonen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (studie 20110117)

Gepubliceerd: 13-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Beoordeling van het effect op het percentage verandering van baseline van LDL-C van SC behandeling met AMG 145 elke 2 en elke 4 weken, in vergelijking met placebo, bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie. Secundair:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39059

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG20110117

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

hypercholesterolemie; te hoog cholesterol

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen BV

Overige ondersteuning: Amgen BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 145, familiale hypercholesterolemie, placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

% verandering van baseline van LDL-C in week 12.

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, absolute verandering van baseline van LDL-C in week 12, %

verandering van baseline in week 12 van: non-HDL-C, ApoB totaal

cholesterol/HDL-C ratio ApoB/ApoA1 ratio, Lp(a), triglyceriden, HDL-C.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaire hypercholesterolemie is een zeldzame ziekte. De heterozygote vorm komt bij ca. 1 op de 500 patiënten voor. Het niet herkennen of niet behandelen leidt tot een cumulatief risico op hart- en vaatziekten op 60 jarige leeftijd van 60% bij mannen en 30% bij vrouwen.

De lipiden van veel patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie bereiken zelfs met maximale behandeling met statines en andere middelen als ezetimibe of niacin niet de normale streefwaarden. Er bestaat in deze patiëntengroep een duidelijke medische behoefte aan add-on middelen die effectiever zijn dan ezetimibe.

AMG 145 is een volledig humaan monoklonaal immunoglobuline G2, dat zich specifiek bindt aan het menselijk proproteïne convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) en de interactie tegengaat van PCSK9 met de LDL receptor. AMG 145 geeft een dosisgerelateerde remming van de PCSK9 binding aan de LDL receptor en van de reductie door PCSK9 van de LDL opname in levercellen. Behandeling met de

combinatie van AMG 145 en statine gaf een grotere verhoging van het LDL receptor eiwit dan behandeling met elk van beide als monotherapie. Single doses leidden bij de mens tot LDL-C reducties, die vervolgens weer tot de uitgangswaarde terugkeerden. De afname was dosisgerelateerd. AMG 145 werd over het algemeen goed verdragen bij de in first-in-humans gebruikte IV en SC doseringen. De incidentie van bijwerkingen verschilde niet wezenlijk tussen de behandelgroepen.

De huidige studie is opgezet om de effecten te beoordelen van een SC toediening van AMG 145 elke 2 en elke 4 weken, in vergelijking met placebo, voor wat betreft werkzaamheid en veiligheid, bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Doel van het onderzoek

Primair: Beoordeling van het effect op het percentage verandering van baseline van LDL-C van SC behandeling met AMG 145 elke 2 en elke 4 weken, in vergelijking met placebo, bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Secundair: Veiligheid en verdraagbaarheid. Andere lipiden parameters.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen en placebocontrole.

Randomisatie (2:2:1:1) naar behandeling met:

1. AMG 145 140 mg (s.c. injecties elke 2 weken)
2. AMG 145 420 mg (s.c. injecties elke 4 weken)
3. Placebo (s.c. injecties elke 2 weken).
4. Placebo (s.c. injecties elke 4 weken)

Screeningsperiode van max. 6 weken. Behandelperiode 12-14 weken.

Stratificering naar LDL-C waarde bij screening en eventueel gebruik van ezetimibe.

Onafhankelijke DSMB.

Ca 300 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met AMG 145 of placebo (beide eens per 2 of 4 weken).

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Maximale studieduur ca. 20 weken. 6-8 bezoeken. 6x nuchter komen.

Duur ca. 2 uur.

3 SC injecties van 2 ml (placebo) tijdens screening.

6x1 injectie van 2 ml (dosering elke 2 weken) of 3x3 injecties van 2 ml

(dosering elke 4 weken).

Lichamelijk onderzoek 2x.

Bloedonderzoek 5x, 20-30 ml per keer.

Bloedonderzoek voor ontwikkeling biomarkers (60 ml).

Optioneel farmacogenetisch/-genomics bloedonderzoek (geen extra bloedafnames nodig).

Zwangerschapstest (indien relevant) 6x.

Urineonderzoek 2x

ECG 4x.

Dieetadviezen.

Contactpersonen

Publiek

Amgen BV

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen BV

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

4 - Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek ter beo ... 19-06-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Vrouwen (niet vruchtbaar of adequate anticonceptie) en mannen 18 t/m 80 jaar.
- Heterozygote familiale hypercholesterolemie volgens de diagnostische criteria van het Simon Broome Register Group (Scientific Steering Committee 1991), zie protocol pag. 35-36 voor details.
- Gebruik van een geregistreerd statine met of zonder andere lipiden-verlagende behandeling (zie ook exclusiecriteria), stabiele dosering gedurende minimaal 4 weken voor LDL-C screening.
- Nuchter LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l (centraal lab bij screening).
- Nuchter triglyceriden $\leq 4,5$ mmol/l (centraal lab bij screening).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- LDL of plasma aferese in de laatste 4 maanden.
- NYHA III of IV hartfalen of bekend LVEF $<30\%$
- Ongecontroleerde hartritmestoornissen, zie protocol pag. 36 voor details.
- Hartinfarct, instabiele AP, PCI of CABG of CVA in laatste 3 maanden.
- Geplande CABG of PCI.
- Type 1 diabetes of pas vastgestelde (3 maanden), slecht gecontroleerde (HbA1c $>8.5\%$) type 2 diabetes, type 2 diabetes minder dan 6 maanden tevoren vastgesteld, laboratoriumaanzwijzing voor diabetes tijdens screening (nuchter plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L of HbA1c $\geq 6.5\%$) zonder eerdere diagnose.
- Ongecontroleerde hypertensie.
- Rode gist rijst, omega-3 vetzuren ([bijv. DHA en EPA gecombineerd] [> 1000 mg/dag]) of lipiden-verlagende middelen op recent (bijv. fibraten en afgeleiden) behalve statines, ezetimibe, galzuur bindende harsen, stanolen, geregistreerd en op de markt zijnde niacin.
- CETP remmer in de laatste 12 maanden.
- Actieve infectie.
- Zwangerschap, inadequate anticonceptie, borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-04-2013
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMG 145
Generieke naam:	AMG 145

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2013
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
Ander register	clinicaltrials.gov; registratienummer n.n.b.
EudraCT	EUCTR2012-001365-32-NL
CCMO	NL40966.018.12