

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten van PCSK9-remming op slagaderwandontsteking bij proefpersonen met verhoogd Lp(a) (ANITSCHKOW)

Gepubliceerd: 06-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Patienten met hyperlipidemie en o.a. een verhoogd gehalte van het lipoproteïne (a) (Lp(a)) zullen worden gevraagd deel te nemen aan dit onderzoek. Lp(a) verhoogt mogelijk het risico op hart- en vaatziekten. Een van de redenen dat Lp(a) dit risico...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46210

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20130293 - ANITSCHKOW

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Lipidenmetabolismestoornissen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Verhoogd cholesterol, verhoogd Lp(a)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Evolocumab, Hypercholesterolemie, Placebo, Slagaderwandontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De procentuele verandering (van baseline in target-to-background ratio (TBR))
in slagaderwandontsteking tijdens het week 16 bezoek met behulp van een
fluorodeoxyglucose-positron emissietomografie/ computertomografie (FDG-PET/CT))
bij patiënten met een nuchtere baseline Lp(a) waarde ≥ 50 mg/dL en een nuchtere
baseline LDL-C waarde van ≥ 100 mg/dL.

Secundaire uitkomstmaten

Het evalueren van het effect van evolocumab op Lp(a), gemeten in procentuele
wijziging van baseline tijdens week 16 in patiënten met een baseline Lp(a)
waarde ≥ 50 mg/dL en baseline LDL-C waarde van ≥ 100 mg/dL.

Het evalueren van het effect van evolocumab op LDL-C, gemeten in procentuele
wijziging van baseline tijdens week 16 in patiënten met een baseline Lp(a)
waarde ≥ 50 mg/dL en baseline LDL-C waarde van ≥ 100 mg/dL.

Het evalueren van het effect van evolocumab op Apolipoproteïne B (ApoB),
gemeten in procentuele wijziging van baseline tijdens week 16 in patiënten met

een baseline Lp(a) waarde ≥ 50 mg/dL en baseline LDL-C waarde van ≥ 100 mg/dL.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lipoproteïne (a) is een onafhankelijke risico factor voor hart- en vaatziekten. Een hogere concentratie van Lp(a) gaat gepaard met een 2-3 maal verhoogd risico op hartinfarcten en herseninfarcten. Genetische variaties, die gepaard gaan met verhoging van het Lp(a), zijn ook geassocieerd met verhoogd cardiovasculair risico, hetgeen de causaliteit van het Lp(a) bij het verhogen van het cardiovasculaire risico aantoont.

Tot op de dag van vandaag zijn echter geen goede *geneesmiddelen* voor handen die het Lp(a) kunnen verlagen.

De PCSK9-antistoffen werken primair door het verlagen van LDL-cholesterol via specifieke opregulatie van de hepatische LDL-receptoren. Echter, uit meerdere analyses is gebleken dat PCSK9-antistoffen ook het Lp(a) gehalte doen dalen met 25-35%. De combinatie van krachtige LDL-c verlaging (-60%) en Lp(a) verlaging (25-35%) zou een gunstig effect moeten hebben op ontstekingsactiviteit in de arteriele vaatwand en uiteindelijk dan ook minder hart- en hersen infarcten. De ontstekingsactiviteit van de arteriewand kan worden onderzocht met behulp van een PET/CT scan. Inmiddels is aangetoond dat een verhoogd signaal in de arterien een positief voorspellende waarde heeft voor toekomstige cardiovasculaire events.

De hypothese is dat door het simultaan verlagen van het *atherogene* LDLc en het *pro-inflammatoire* Lp(a) onder invloed van PCSK9-antistoffen, de ontstekingsactiviteit van de arteriele vaatwand (PET/CT) verlaagd kan worden bij patiënten met een sterk verhoogd Lp(a).

Doel van het onderzoek

Patiënten met hyperlipidemie en o.a. een verhoogd gehalte van het lipoproteïne (a) (Lp(a)) zullen worden gevraagd deel te nemen aan dit onderzoek. Lp(a) verhoogt mogelijk het risico op hart- en vaatziekten. Een van de redenen dat Lp(a) dit risico naar verwachting verhoogt is dat Lp(a) mogelijk leidt tot meer ontstekingsactiviteit in de slagaderen; deze ontsteking maakt de slagader mogelijk gevoeliger voor slagaderverkalking. Er is tot op heden echter geen goede behandeling beschikbaar om dit Lp(a) te verlagen.

Dit onderzoek is bedoeld om meer te weten te komen over een onderzoeksgeneesmiddel met de naam evolocumab (AMG 145) bij patiënten met

hyperlipidemie.

Evolocumab is een eiwit in onderzoek dat zich hecht aan een natuurlijk eiwit, PCSK9 genaamd, dat door de lever wordt gemaakt. De verwachting is dat evolocumab, door zich aan PCSK9 te hechten, ervoor zorgt dat het low density lipoproteïne (LDL)-cholesterol (*slecht* cholesterol) beter uit de bloedbaan verwijderd kan worden. In wetenschappelijke onderzoeken met evolocumab is bovendien gezien dat evolocumab de lipoproteïne(a)- en apolipoproteïne B-waarden in het bloed liet dalen in vergelijking tot placebo.

Bij dit onderzoek zal worden gekeken naar het effect van evolocumab op enerzijds het verlagen van het LDL-C, het Lp(a) en apolipoproteïne B en anderzijds op het verminderen van de slagaderwandontsteking (gemeten met behulp van een soort CT-scan: de fluorodeoxyglucose-positronemissietomografie/computertomografie (FDG-PET/CT)). Om dit te doen, wordt evolocumab vergeleken met een placebo.

Evolocumab is goedgekeurd door gezondheidsinstanties in verschillende landen (EMA en FDA) om LDL-C (*slecht* cholesterol) te verlagen in bepaalde patiëntengroepen.

Onderzoeksopzet

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

Randomisatie (1:1): - Evolocumab (420 mg SC 4-wekelijks) - placebo (420 mg SC 4-wekelijks)

Screeningperiode van max. 56 dagen. Behandelperiode max 16 weken.

120 patiënten.

FDG-PET/CT: tijdens screening 2 en week 16 visite (einde studie bezoek).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met Evolocumab of placebo (eens per 4 weken). FDG-PET/CT (2 x: 1 x tijdens screening 2 en 1 x tijdens de week 16-visite (einde studie visite)).

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen op de onderzoeksmedicatie. Mogelijke bijwerkingen zijn leverfunctiestoornissen of bijv. een allergische reactie, waaronder huiduitslag en netelroos. Bovendien kunnen er andere symptomen van een allergische reactie optreden, zoals hoofdpijn, jeuk, rood worden, zwelling, kortademigheid, misselijkheid en (in sommige gevallen) overgeven. Ernstige allergische reacties kunnen duizeligheid, ernstige huidreacties, problemen met ademen of slikken en daling van de bloeddruk veroorzaken. Deze reacties kunnen zelfs overlijden tot gevolg hebben.

Nadat er met evolocumab is begonnen, kan het zijn dat het lichaam antistoffen

gaat aanmaken tegen evolocumab. Tijdens het onderzoek wordt er via bloedtests gecontroleerd op antistoffen tegen evolocumab.

Bij andere mensen die evolocumab gebruiken zijn reacties op of bij de injectieplaats waargenomen. Deze reacties zijn roodheid, pijn en bloeditstoringen. Daarnaast kunnen andere symptomen optreden, zoals gevoeligheid, warm gevoel, zwelling, jeuk en/of infectie op de injectieplaats. Hoewel dit niet is aangetoond bij mensen of dieren, is het toch mogelijk dat personen die zijn blootgesteld aan het hepatitis C-virus (HCV, een virus dat de lever aantast) vatbaarder worden voor HCV als ze evolocumab gebruiken. De stralingsdoses die bij een PET-scan worden gebruikt kunnen mogelijk later kanker veroorzaken (zoals ook geldt voor blootstelling aan achtergrondstraling), maar het risico hierop is erg laag.

Belasting: maximale studieduur per patient: 24 weken: screening 1, screening 2, randomisatie, dag 1, week 4, week 8, week 12, week 16 (= einde studie bezoek). Tijdens screening 2 worden 3 SC injecties van ieder 1 ml (placebo) gegeven. Daarna volgen tijdens bezoeken op dag 1, week 4, week 8 en week 12 steeds 3 SC injecties van ieder 1 ml (placebo). Lichamelijk onderzoek 1 x, bloedonderzoek max 4 x (per visite ongeveer 5 tot 70 ml, in totaal ongeveer 210 ml), extra bloedafnames indien nodig voor safety follow up. Zwangerschapstest (indien relevant) max 2 x (bij screening 1 en bij week 12), urineonderzoek 1 x (op dag 1), FDG-PET/CT 2 x (bij screening 2 en week 16 (einde studie bezoek)). De totale stralingsbelasting in dit onderzoek is 11.3 mSv.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Mannen of vrouwen, ≥ 50 jaar op het moment van tekenen van het toestemmingsformulier

Patienten met Lp(a)-waarden van ≥ 50 mg/dL ten tijde van screening 1 (nuchter geprikt)

Patienten met LDL-C-waarden van ≥ 100 mg/dL ten tijde van screening 1 (nuchter geprikt)

Bij patienten die lipidenverlagende therapie ontvangen (niet verplicht om deel te kunnen nemen aan deze studie), moet deze therapie, inclusief statine gebruik, stabiel zijn voor ≥ 8 weken voorafgaand aan screening

Patienten met TBRmax > 1.6 (gemeten in of de rechterhalsslagader, de linker arteria carotis of thoracale aorta) door FDG-PET/CT

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gediagnostiseerd met diabetes mellitus of een nuchtere serum glucosewaarde ≥ 126 mg/dL bij screening of HbA1C $\geq 6.5\%$
- Proefpersonen met een historie van homozygote familiale hypercholesterolemie
- Een recent cardiovasculair event binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie, of geplande hartchirurgie, PCI of carotis stenting, of geplande belangrijke niet-cardiale operatie tijdens de duur van de onderzoeksperiode
- Patienten die momenteel lipide apherese ondergaan
- Contra-indicaties die bekend zijn of beperkingen m.b.t. FDG-PET/CT
- Auto-immuun ziekte/vasculitis, actieve inflammatoire ziekten, bewezen of vermoedelijke bacteriële infecties. Recente (< 1 maand voor screening) of lopende ernstige infectie waarvoor intraveneuze antibioticatherapie nodig is
- Recente (< 6 weken voorafgaand aan screening) of huidige behandeling met medicijnen die een significant effect op plaque ontsteking kan hebben zoals gemeten door plaque TBR, inclusief: oraal, rectaal of injecteerbare corticosteroïden of immunosuppressiva

- Recent (<6 weken voorafgaand aan screening) of huidige behandeling met aspirine (> 325 mg / dag) of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (> 1000 mg / dag)
- Bekende overgevoeligheid voor één van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen die tijdens de dosering worden toegediend
- Patient heeft een cholesterol ester transfer protein inhibitor genomen of mipomersen of lomitapide in de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan screening
- Bekende systemische aandoeningen of klinisch significante medische aandoening die zou kunnen interfereren met de uitvoering van het onderzoek
- Geschiedenis van maligniteiten (met uitzondering van niet-melanome huidkanker, cervicale in-situ carcinoom, borst ductaal carcinoma in situ, of fase 1 prostaatcarcinoom) in de afgelopen 5 jaar
- Patient heeft eerder evolocumab ontvangen of een andere therapie om PCSK9 te remmen
- Patient is blootgesteld geweest aan een onderzoeksmiddel dat werkt op Lp(a) in de laatste 12 maanden voor screening.

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:	14-04-2016
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo

Generieke naam:	Placeb
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Repatha
Generieke naam:	Evolocumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
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	EUCTR2015-003731-35-NL
CCMO	NL54803.018.15
Ander register	Volgt zsm