

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek naar de verdraagbaarheid en werkzaamheid op het LDL-C van AMG 145 bij proefpersonen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (studie 20090158)

Gepubliceerd: 07-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primair: Beoordeling van het effect op het percentage verandering van baseline van LDL-C van 12 weken SC behandeling met AMG 145, in vergelijking met placebo, bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie. Secundair: Veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36148

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG20090158

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 van non-HDL-C in week 12, % verandering van baseline

van ApoB in week 12, % verandering van baseline van totaal cholesterol/HDL-C

ratio in week 12, % verandering van baseline van ApoB/ApoA1 ratio in week 12.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaire hypercholesterolemie is een zeldzame ziekte. De heterozygote vorm komt bij ca. 1 op de 500 personen 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 betaamt in deze patiëntengroep een duidelijke medische behoefte aan add-on middelen die effectiever zijn dan ezetimibe.

AMG 145 is een volledig human monoklonaal immunoglobuline G2, dat zich specifiek bindt aan de menselijk proproteïne convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) en de interactie tegengaat van PCSK9 met de LDL receptor. AMG 145

geeft een dosis-gerelateerde remming van de PCSK9 binding aan de LDL receptor en van de reductie met behulp van 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. In zijn geheel werd AMG 145 goed verdragen bij de in deze 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 gedurende 12 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 12 weken SC behandeling met AMG 145, in vergelijking met placebo, bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Secundair: Veiligheid en verdraagbaarheid. Andere lipiden parameters. PK.

Onderzoeksopzet

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

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

1. AMG 145 350 mg (s.c. injecties elke 4 weken)
2. AMG 145 420 mg (s.c. injecties elke 4 weken)
3. Placebo.

Screeningperiode van max. 6 weken. Behandelperiode 12 weken.

Onafhankelijke DSMB.

Interim-analyse (incl. PKPD modeling) t.b.v. toekomstige ontwikkelingsprogramma. Er zijn geen plannen om de huidige studie te wijzigen/stoppen op basis van de interimresultaten.

Ca 150 patiënten.

Na afloop mogelijkheid tot meedoen aan een open vervolgonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met AMG 145 of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Maximale studieduur ca. 18 weken. 6 bezoeken. Nuchter komen. Duur ca. 2 uur.

3 SC injecties (6 ml).
Lichamelijk onderzoek 2x.
Bloedonderzoek 6x, 20-40 ml per keer.
Optioneel farmacogenetisch bloedonderzoek (10 ml).
Optioneel extra PK onderzoek (3 extra bezoeken, 1 monster van 5 ml bloed/keer).
Zwangerschapstest (indien relevant) 2x.
ECG 5x.
Dieetadviezen.

Contactpersonen

Publiek

Amgen BV

Postbus 3345
4800 DH Breda
NL

Wetenschappelijk

Amgen BV

Postbus 3345
4800 DH Breda
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)

- * Vrouwen (niet vruchtbaar of adequate anticonceptie) en mannen 18-75 jaar.
- * Heterozygote familiale hypercholesterolemie volgens de diagnostische criteria van de Simon Broome Register Group (Scientific Steering Committee 1991), zie protocol voor details.
- * Gebruik van een geregistreerd statine met of zonder ezetimibe, stabiele dosering gedurende minimal 4 weken voor LDL-C screening.
- * Nuchter LDL-C * 100 mg/dL (centraal lab bij screening).
- * Nuchter triglyceriden * 400 mg/dL (centraal lab bij screening).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * LDL of plasma aferese in de laatste 12 maanden.
- * NYHA III of IV hartfalen of bekend LVEF <30%
- * Ongecontroleerde hartritmestoornissen, zie protocol 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) of slecht gecontroleerde (HbA1c >8.5%) type 2 diabetes.
- * Ongecontroleerde hypertensie.
- * Actieve infectie.
- * Zwangerschap, inadequate anticonceptie, borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 06-10-2011
Aantal proefpersonen: 25
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-12-2011
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	EUCTR2011-001528-39-NL
CCMO	NL37058.018.11