

Een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter studie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op de LDL-C van AMG 145 in vergelijking met placebo en ezetimibe in combinatie met statinebehandeling bij patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie (AMG 145 20110115)

Gepubliceerd: 12-09-2012 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. Secundair: Veiligheid en verdraagbaarheid. Andere lipiden parameters....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabolestoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36995

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG20110115

Aandoening

- Metabolestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

dyslipidemie; verhoogd cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen BV

Overige ondersteuning: Amgen BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 145, dyslipidemie, ezetimibe, placebo

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

% verandering van baseline van LDL-C in week 12 (AMG 145 versus placebo).

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. Efficacy

parameters versus ezetimibe.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

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 en ezetimibe, bij patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie die een statine gebruiken.

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.

Secundair: Veiligheid en verdraagbaarheid. Andere lipiden parameters. Werkzaamheid in vergelijking met ezetimibe.

Onderzoeksopzet

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

Randomisatie naar (open-label) behandeling met:

- * Atorvastatine (n=800) (1:1 naar 10 en 80 mg per dag)
- * Rosuvastatine (n=600) (1:1 naar 5 en 40 mg per dag)
- * Simvastatine (n=300) 40 mg per dag. Afhankelijk van co-medicatie kan dosering simvastatine lager zijn (zie protocol pagina 38).

Randomisatie binnen de statinegroepen naar (dubbelblinde) behandeling met:

- * Atorvastatine (1:1:1:1:2:2):
 - o Placebo AMG 145 sc elke 2 weken + placebo ezetimibe
 - o Placebo AMG 145 sc elke 2 weken + ezetimibe 10mg per dag
 - o Placebo AMG 145 sc elke 4 weken + placebo ezetimibe
 - o Placebo AMG 145 sc elke 4 weken + ezetimibe 10mg per dag
 - o AMG 145 140mg sc elke 2 weken + placebo ezetimibe
 - o AMG 145 420 mg sc elke 4 weken + placebo ezetimibe
- * Rosuvastatine (1:1:2:2):
 - o Placebo AMG 145 sc elke 4 weken
 - o Placebo AMG 145 sc elke 4 weken
 - o AMG 145 140mg sc elke 2 weken
 - o AMG 145 420 mg sc elke 4 weken
- * Simvastatine (1:1:2:2):
 - o Placebo AMG 145 sc elke 4 weken
 - o Placebo AMG 145 sc elke 4 weken
 - o AMG 145 140mg sc elke 2 weken
 - o AMG 145 420 mg sc elke 4 weken

Screeningsperiode van max. 6 weken. Behandelperiode 12weken.
Onafhankelijke DSMB.

Ca 1700 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met rosuvastatine, atorvastatine of simvastatine plus AMG 145 of placebo (beide laatste eens per 2 of 4 weken). In atorvastatinegroep: AMG-placebo +/- ezetimibe.

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 6x, 20-30 ml per keer.

Bloedonderzoek voor ontwikkeling biomarkers (60 ml).

Optioneel farmacogenetisch/-genomics bloedonderzoek.

Zwangerschapstest (indien relevant) 5x.

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

* 18 tot 80 jaar

* Niet op statinebehandeling bij screening: nuchter LDL-C $\leq$ 4.0 mmol/L

* Op niet-intensieve statinebehandeling (zie protocol appendix D) bij screening: nuchter LDL-C $\leq$ 2.6 mmol/L

* Op intensieve statinebehandeling (zie protocol appendix D) bij screening: nuchter LDL-C $\leq$ 2.1 mmol/L

* Nuchtere triglyceriden $\leq$ 4.5 mmol/L bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Intolerantie voor statines, rosuvastatine, atorvastatine of simvastatine

* (Familie-)anamnese positief voor erfelijke spieraandoeningen

* Proefpersonen die volgens de onderzoeker een maximale statinedosering nodig hebben

* NYHA III of IV hartfalen of bekend LVEF $<30\%$

* Ongecontroleerde hartritmestoornissen, zie protocol pag. 41 voor details.

* Hartinfarct, instabiele AP, PCI of CABG of CVA in laatste 6 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 $\geq$ 7.0 mmol/L of HbA1c $\geq$ 6.5%) zonder eerdere diagnose.

* Ongecontroleerde hypertensie.

* In de laatste 6 weken voor LDL-C screening gefermenteerde rode rijst, > 200 mg/dag niacine, > 1000 mg/dag omega-3 vetzuren (DHA en EPA gecombineerd), stanolen of receptplichtige geneesmiddelen die een effect op de bloedvetten hebben, behalve statines

en ezetimibe.

* CETP remmer in de laatste 12 maanden.

* DVT of longembolie in de laatste 3 maanden

* Actieve infectie.

* Zwangerschap, inadequate anticonceptie, borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-03-2013
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMG 145
Generieke naam:	AMG 145
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ezetrol
Generieke naam:	ezetimibe
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2012
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:	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	EUCTR2012-001363-70-NL
CCMO	NL40964.018.12