

Dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van AMG 145 in vergelijking met ezetimibe bij proefpersonen met hypercholesterolemie die een effectieve dosis van een statine niet kunnen verdragen (AMG 145 20110116)

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

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37175

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG20110116

Aandoening

- Metabolismestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

hypercholesterolemie; verhoogd cholesterol

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen BV

Overige ondersteuning: Amgen BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 145, Ezetimibe, Hypercholesterolemie, Statine-intolerantie

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

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 ezetimibe bij patiënten met een hypercholesterolemie, die geen statine verdragen in een dosering die nodig zou zijn om het LDL-C tot de gewenste waarde te doen dalen.

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 ezetimibe.

Secundair: Veiligheid en verdraagbaarheid. Andere lipiden parameters.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen versus ezetimibe.

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. Ezetimibe 10 mg per dag (met AMG-placebo elke 2 weken)
4. Ezetimibe 10 mg per dag (met AMG-placebo elke 4 weken)

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

Statinegebruik geen of lage dosering.

Onafhankelijke DSMB.

Ca 300 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met AMG 145 (eens per 2 of 4 weken) of 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 5x, 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)

- * Vrouwen (niet vruchtbaar of adequate anticonceptie) en mannen 18 t/m 80 jaar.
- * Nu geen statine of lage dosering statine (zie protocol pagina 44 voor details).
- * Nuchter LDL-C bij screening:
 - a) * 2.6 mmol/L met diagnose CHD of vergelijkbaar CHD risico of
 - b) * 3.4 mmol/L zonder diagnose CHD of vergelijkbaar CHD risico en 2 of meer risicofactoren of
 - c) * 4.1 mmol/L zonder diagnose CHD of vergelijkbaar CHD risico en 0 of 1 risicofactor

- * Statine-intolerantie (zie protocol pagina 44 voor details).
- * Stabiele dosering cholesterolverlagende therapie voor de LDL-C screening * 4 weken indien nu behandeld met statine en/of galzuur bindende harsen en/of stanol; ezetimibe moet * 4 weken voor de LDL-C screening gestopt zijn.
- * Nuchtere triglyceriden * 4.5 mmol/L

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * NYHA III of IV hartfalen of bekend LVEF <30%
- * Ongecontroleerde hartritmestoornissen, zie protocol pag. 45 voor details.
- * Hartinfarct, instabiele AP, PCI of CABG of CVA in laatste 3 maanden.
- * Geplande CABG of PCI.
- * Type 1 diabetes of pas vastgestelde (6 maanden), slecht gecontroleerde (HbA1c >8.5%) type 2 diabetes, type 2 diabetes minder dan 6 maanden tevoren vastgesteld, laboratoriumaanwijzing voor diabetes tijdens screening (nuchter plasma glucose * 7.0 mmol/L of HbA1c * 6.5%) zonder eerdere diagnose.
- * Ongecontroleerde hypertensie.
- * Rode gefermenteerde rijst, > 200 mg niacine per dag of lipiden-verlagende middelen (bijv. fibraten en afgeleiden) behalve statines, ezetimibe, galzuur bindende harsen, stanolen, stanolesters in de laatste 6 weken.
- * 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:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 16-04-2013
Aantal proefpersonen: 30
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: 13-09-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2012
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	EUCTR2012-001364-30-NL
CCMO	NL40965.018.12