

Een uit twee delen bestaand fase 2/3 onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMG 145 bij proefpersonen met homozygote familiale hypercholesterolemie.
Deel A * Open-label, eenarmig, multicenter pilotonderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMG 145 bij proefpersonen met homozygote familiale hypercholesterolemie.
Deel B * Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenteronderzoek ter evaluatie van de ve

Gepubliceerd: 03-07-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

Primaire doelstelling Deel A: vast stellen van het percentuele effect van 12 weken subcutane (SC) AMG 145 toediening op LDL C waarden bij patiënten met homozygoot ten opzichte van de baseliijn. Deel B: Evalueren van het effect van 12 weken subcutane (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38555

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TESLA - 20110233

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

hypercholesterolemia; te hoog cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 145, homozygote familiale hypercholesterolemie.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

% verandering van baseline 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 en LP(a)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Homozygote familiale hypercholesterolemie is een zeldzame ziekte. De homozygote vorm komt voor bij 1:1.000.000 patiënten. De ernst van de cardiovasculaire aandoeningen bij homozygote patiënten is hoger dan bij de familiale hypercholesterolemie patiënten. Door de snelle en agressieve natuur van van atherosclerose bij homozygote familiale hypercholesterolemie begint de behandeling al vaak tijdens de jeugd van de patiënt en ongewenste morbiditeit en mortaliteit op oudere leeftijd. De lipiden van veel patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie bereiken zelfs met maximale behandeling met statines en andere middelen als ezetimibe of niacin niet de normale streefwaarden. Er bestaat in deze patiënten groep 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 tegen gaat van de 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 4 weken, in vergelijking met placebo, voor wat betreft werkzaamheid en veiligheid, bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Deel A: vast stellen van het percentuele effect van 12 weken subcutane (SC) AMG 145 toediening op LDL C waarden bij patiënten met homozygoot ten opzichte van de baselijn.

Deel B: Evalueren van het effect van 12 weken subcutane (SC) AMG 145 toediening in vergelijking met de placebo arm, gekeken naar de procentuele wijziging van LDL-C bij patiënten met homozygoot ten opzichte van de baselijn.

Onderzoeksopzet

Als deel A van deze studie succesvol is, zullen er ongeveer 51 nieuwe patiënten deelnemen aan deel B.

Patiënten die deelnemen aan deze fase 3-studie zullen worden gerandomiseerd in de verhouding 2:1 tot twee behandelgroepen: 420 mg AMG 145 Q4W SC of placebo Q4W SC. Randomisatie stratificatie door begin LDL-C niveau (< 420 mg/dL [10.9 mmol/L] vs ≥ 420 mg/dL). Studievizites zijn elke 2 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met AMG 145 of placebo, beide eens elke 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

Risico Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting maximale studieduur ca. 20 weken, 8 bezoeken. 8 x nuchter komen. 3 sc injecties van 3x1 ml (dosering elke 4 weken).

Lichamelijk onderzoek 3 x. Bloedonderzoek 8 x 20 - 30 ml per keer

Bloedonderzoek voor ontwikkeling van biomarkers 60 ml

Zwangerschapstest indien relevant 2 x

Urineonderzoek 2x

ECG 2x

Dieetadviezen

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061

Breda 4800 DH

NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061

Breda 4800 DH

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 en vrouwen, * 12 to * 80 jaar met een diagnose van homozygote familiare hypercholesterolemia vastgesteld door genetisch onderzoek of een klinische diagnose die gebaseerd is op een geschiedenis van onbehandelde LDL cholesterol waarden die groter zijn dan 500 mg/dl (13mmol/l) en een xanthoma voor de leeftijd van 10 jaar of een bevestiging van heterozygote familiare hypercholesterolemie bij beide ouders.

Voor enrolment dienen de patiënten op een stabiel behandeling te staan voor laag-vet dieet en eerder lipide verlagende behandeling (zoals statines, cholesterol- absorberende inhibitors, galzuurbindende harsen, niacin, of combinaties hiervan) voor tenminste vier weken, met nuchtere centrale lab LDL cholesterol waarden van >130 mg/dL (3.4 mmol/L), centrale lab triglyceride concentratie < 400 mg/dL

(4.5 mmol/L), en een lichaamsgewicht van 40 kilogram of meer tijdens screening. Patiënten zouden niet hun huidige Lipide verlagende behandeling moeten aanpassen tijdens de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

LDL of plasma aferese in de laatste 8 weken

Gebruik van Mipomersen binnen 5 maanden voor screening

New York Heart Failure Association (NYHA) III of IV of een bekende linker ventrikel ejectie fractie van < 30%, hartritmestoornis in de afgelopen 3 maanden wat niet gecontroleerd wordt door medicatie; myocard infarct; instabile agina, geplande PCI of CABG of hartinfarct in de laatste 3 maanden; geplande cardiale operatie of omleiding; systolische bloeddruk > 180 mmHg of diastolische bloeddruk > 110 mmHg; statine dosis verhoging in de laatste vier weken; eGFR < 30 ml/min/1.73m²; TAST en ALT > 3 x de normaal waarden, CK > 5 x de normaal waarden zonder bekende oorzaak; bekende met ernstige actieve infecties.

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:	04-11-2013
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
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
EudraCT	EUCTR2011-005399-40-NL
CCMO	NL44583.018.13