

Een dubbelblind, gerandomiseerd multicenteronderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van AMG 145, in vergelijking met ezetimibe, bij hypercholesterolemische proefpersonen die geen effectieve dosis van een HMG-CoA-reductaseremmer kunnen verdragen vanwege spiergerelateerde bijwerkingen

Gepubliceerd: 10-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doel: Beoordeling van het effect van AMG145 (subcutaan, maandelijks) vergeleken met ezetimibe (deel B) op het percentage verandering in LDL-C vanaf baseline bij patiënten met hypercholesterolemie die geen effectieve dosis van statines kunnen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45082

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG145 20120332 GAUSS-3

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

hypercholesterolemie; verhoogd cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 145, Hypercholesterolemie, PCSK-9, Statine intolerantie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Percentage verandering van baseline van LDL-C na 24 weken behandeling met AMG 145 of ezetimibe.

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, absolute verandering van baseline van LDL-C na 24 weken behandeling, percentage verandering van baseline na 24 weken behandeling van: non-HDL-C, ApoB totaal cholesterol/HDL-C ratio ApoB/ApoA1 ratio, Lp(a), triglyceriden, HDL-C, VLDL-C. Percentage patiënten wat een LDL-C < 70 mg/dL (1.81 mmol/L) behaald.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Er is een duidelijke medische behoefte voor patiënten met dyslipidemie die behandeling met statines niet kunnen verdragen door met spier gerelateerde bijwerkingen.

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.

Het huidige studie design is tot stand gekomen na het advies van autoriteiten om bij het identificeren van statine intolerante patiënten gebruik te maken van een actieve rechallenge met statine.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Beoordeling van het effect van AMG145 (subcutaan, maandelijks) vergeleken met ezetimibe (deel B) op het percentage verandering in LDL-C vanaf baseline bij patiënten met hypercholesterolemie die geen effectieve dosis van statines kunnen verdragen vanwege spiergerelateerde bijwerkingen

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen.

Deel A:

Screeningsperiode van max. 4 - 8 weken.

Re-challenge met atorvastatine. Randomisatie atorvastatine 20 mg vs placebo 1:1, met cross-over na 10 weken.

Duur: max. 24 weken

Aantal patiënten: 500

Deel B:

Randomisatie AMG 145 420 mg vs ezetimibe 10 mg 2:1. Alle patiënten nemen dagelijks een tablet ezetimibe/placebo en ontvangen elke 4 weken een subcutane injectie met AMG145/placebo.

Duur: 6 maanden

Aantal verwachte patiënten: 100

Deel C:

Open-label AMG145 420 mg, subcutane injectie elke 4 weken.

Duur: 2 jaar

Aantal patiënten: alle patiënten die na voltooiing van deel B hun studiedeelname willen voortzetten in deel C

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met atorvastatine/placebo (deel A) Behandeling met AMG145/placebo en ezetimibe/placebo (deel B) Behandeling met AMG 145 (deel C)

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting:

Zie protocol blz. 45 - 49 "Schedules of Assessments".

Maximale studieduur ca. 3 jaar. Max. ongeveer 25 bezoeken. alle bezoeken nuchter komen. Duur ca. 2 uur. 3 SC injecties van 1 ml (placebo) tijdens screening.

Maandelijkse toediening van studiemedicatie: 3x1 injectie van 1 ml middels auto-injectoren óf 1x1 injectie van 3,5 ml middels personal injector.

Lichamelijk onderzoek 2x. Bloedonderzoek tijdens alle bezoeken, 20-30 ml per keer. Bloedonderzoek voor ontwikkeling biomarkers (116 ml in totaal).

Zwangerschapstest (indien relevant). Urineonderzoek 2x ECG 1x. Dieetadviezen.

Invullen vragenlijsten.

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)

- Vrouwen (niet vruchtbaar of adequate anticonceptie) en mannen ≥ 18 tot ≤ 80 jaar ;
- LDL-C-doelwaarde niet bereikt;
- Voorgeschiedenis van statine-intolerantie. ;
- Lipideverlagende behandeling is voorafgaand aan de LDL-C-screening gedurende ten minste 4 weken stabiel geweest indien momenteel onder behandeling met een galzuursekwestrerende hars en/of stanol.;
- Nuchtere triglyceriden ≤ 400 mg/dl (4,52 mmol/l), zoals bepaald door het centrale laboratorium bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van hemorragische beroerte;
- Persoonlijke of familievoorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen;
- NYHA III- of IV-hartfalen, of laatst bekende LVEF $< 30\%$;
- Ongecontroleerde ernstige cardiale aritmie;
- Binnen 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie: myocardinfarct, instabiele angina, percutane coronaire interventie (PCI), coronaire bypasschirurgie (CABG) of beroerte;
- Geplande hartchirurgie of revascularisatie;
- Diabetes type 1, slecht gecontroleerde diabetes type 2 ($HbA1c > 8,5\%$), recentelijk gediagnosticeerde diabetes type 2 of aanwijzingen voor diabetes uit laboratoriumonderzoek tijdens de screening.;
- Ongecontroleerde hypertensie.;
- Gebruik van rode gist rijst, > 200 mg/dag niacine of lipideregulerende geneesmiddelen (bv. fibraten en derivaten, statines of ezetimibe) anders dan galzuursekwestrerende hars of stanolen en stanolesters;
- Gebruik van cholesterylestertransferproteïne (CETP)-remmer ;
- In de laatste 3 maanden voorafgaand aan de LDL-C-screening: behandeling met een van de volgende geneesmiddelen: systemische cyclosporine, systemische steroïden, vitamine A-derivaten en retinolderivaten voor de behandeling van dermatologische aandoeningen; ;
- Ongecontroleerde hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie, zoals gedefinieerd aan de hand van respectievelijk TSH $< 1,0$ keer de ondergrens van normaal of $> 1,5$ keer de ULN bij screening. ;
- Matige tot ernstige

nierdisfunctie; • Actieve leverziekte of leverdisfunctie; • Bekende actieve infectie of ernstige hematologische, renale, metabolische, gastro-intestinale of endocriene disfunctie ; • Diagnose van diepveneuze trombose of longembolie (binnen 3 maanden van randomisatie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-05-2014
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMG145
Generieke naam:	AMG145
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ezetrol
Generieke naam:	ezetimibe
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lipitor
Generieke naam:	atorvastatine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-09-2017
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

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	EUCTR2013-000935-29-NL
CCMO	NL46854.018.14