

Een multi-center, prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, onderzoek met parallele groep om het effect van AMR101 te evalueren op cardiovasculaire gezondheid en mortaliteit bij patiënten met hypertriglyceridemie en cardiovasculaire ziekte of met een hoog risico op cardiovasculaire ziekte.

Gepubliceerd: 16-01-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De primaire doelstelling is om bij patiënten met als doel een cholesterol met een lage concentratie lipoproteïne (LDL-C) die statine-therapie volgen, bij wie hart- en vaatziekten (cardiovascular disease, CVD) zijn vastgesteld of met een hoog risico...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46966

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REDUCE-IT

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

cardiovasculaire ziekte, hart- en vaataandoeningen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amarin Pharma Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor Amarin Pharma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculaire ziekte, ethyl-eicosapentaenoic zuur (EPA), gestuurd door eindpunten, hypertriglyceridemie patiënten

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt voor effectiviteit is de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van enig onderdeel van de combinatie van de volgende medische gebeurtenissen:

- * CV overlijden;
- * Niet fataal MI (inclusief stil MI; er zullen jaarlijks ECG*s worden uitgevoerd om stille MI*s te kunnen waarnemen);
- * Niet fatale beroerte;
- * Coronaire revascularisatie;
- * Instabiele angina waarvan gedacht wordt dat deze wordt veroorzaakt door myocardiale ischemie door invasief/non-invasief testen en waarbij directe opname in een ziekenhuis noodzakelijk is.

Het eerste optreden van een van deze grote nadelige cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens de vervolgperiode van de studie zal worden opgenomen in

de incidentie.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire eindpunt voor werkzaamheid is de tijd vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van de combinatie met CV overlijden, niet fataal MI (inclusief stil MI), of niet fatale beroerte.

Overige secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van de individuele of samengestelde eindpunten zoals volgt (gecontroleerd op volgorde van opsomming):

- * Combinatie met CV overlijden of niet fataal MI (inclusief stil MI);
- * Fataal of niet fataal MI (inclusief stil MI);
- * Onvrijwillige coronaire revascularisatie weergegeven als de combinatie van plotselinge of urgente classificaties;
- * CV overlijden;
- * Instabiele angina die wordt beoordeeld als ontstaan door myocardiale ischemie via invasief/niet invasief testen en waarvoor direct een ziekenhuisopname noodzakelijk is;
- * Fatale of niet fatale beroerte;
- * Combinatie met totale mortaliteit, niet fataal MI (inclusief stil MI), of niet fatale beroerte;
- * Totale mortaliteit.

Voor de secundaire eindpunten van de werkzaamheid die een individuele gebeurtenis tellen, wordt de tijd van de randomisatie tot het eerste optreden

van dit type gebeurtenis geteld voor iedere patiënt. Voor secundaire eindpunten van de werkzaamheid die een combinatie zijn van twee of meer typen gebeurtenissen, wordt de tijd vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van een van de typen gebeurtenissen die in de combinatie voorkomen geteld voor iedere patiënt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aandoeningen aan de vaten veroorzaakt door progressieve atherosclerose blijven de meestvoorkomende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit over heel de wereld. Uit studies is gebleken dat verhoogde waarden van TG en LDL-C geassocieerd zijn met een verhoogde kans op aandoeningen aan de kransslagaders.

Dit onderzoek is ontworpen om aan te tonen dat de combinatie van statines met AMR101 zou kunnen leiden tot lagere waarden van TG en LDL-C dan behandeling met statines alleen, en dus bijdragen aan een verminderde kans op vaataandoeningen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is om bij patiënten met als doel een cholesterol met een lage concentratie lipoproteïne (LDL-C) die statine-therapie volgen, bij wie hart- en vaatziekten (cardiovascular disease, CVD) zijn vastgesteld of met een hoog risico op CVD, en hypertriglyceridemie (stollende triglycerides [TG] ≥ 200 mg/dl en < 500 mg/dl [$\geq 2,26$ mmol/l en $< 5,64$ mmol/l]), om het effect te onderzoeken van 4 g/dag AMR101 vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van enig onderdeel van de verzameling van de volgende ernstige cardiovasculaire (CV) voorvallen:

- * CV overlijden;
- * Niet fataal myocardiaal infarct (MI), (inclusief stil MI; er zullen ieder jaar elektrocardiogrammen [ECG's] worden uitgevoerd om stille MI's waar te nemen;
- * Niet fatale beroerte;
- * Coronaire revascularisatie; of
- * Instabiele angina waarvan gedacht wordt dat deze wordt veroorzaakt door myocardiale ischemie door invasief/non-invasief testen en waarbij directe opname in een ziekenhuis noodzakelijk is.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn als volgt:

De belangrijkste secundaire doelstelling is om het effect te beoordelen van therapie vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van ofwel CV overlijden, niet fataal MI (inclusief stil MI) of niet fatale beroerte.

Overige secundaire doelstellingen voor deze studie zijn om het effect te beoordelen van therapie vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van:

- * Een combinatie met CV overlijden of niet fataal MI (inclusief stil MI);
- * Fataal of niet fataal MI (inclusief stil MI);
- * Onvrijwillige coronaire revascularisatie die wordt weergegeven door de classificatie plotseling of urgent;
- * CV overlijden;
- * Instabiele angina die wordt beoordeeld als ontstaan door myocardiale ischemie via invasief/niet invasief testen en waarvoor direct een ziekenhuisopname noodzakelijk is.;
- * Fatale of niet fatale beroerte;
- * Combinatie met totale mortaliteit, niet fatale MI (inclusief stil MI) of niet fatale beroerte;
- * Totale mortaliteit.

De tertiaire doelstellingen voor deze studie zijn om het effect te beoordelen van therapie op het volgende. Waar van toepassing en tenzij anders gespecificeerd, gelden eindpunten voor de tijd vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van de individuele of samengestelde eindpunten.

- * Totale CV gebeurtenissenanalyse bepaald als de tijd vanaf de randomisatie tot het optreden van de eerste en alle volgende grote CV gebeurtenissen, dat wil zeggen CV overlijden, niet fataal MI (inclusief stil MI), niet fatale beroerte, coronaire revascularisatie of instabiele angina die wordt beoordeeld als ontstaan door myocardiale ischemie via invasief/niet invasief testen en waarvoor direct een ziekenhuisopname noodzakelijk is;
- * Primair samengesteld eindpunt in de subgroep van patiënten met diabetes mellitus op het beginpunt;
- * Primair samengesteld eindpunt in de subgroep met stofwisselingsyndroom op het beginpunt zoals bepaald in A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity (Alberti 2009); met snijpunten van parameters zoals bepaald in Tabel 1 van Alberti et al. en taille-omtrek snijpunten zoals verder omschreven in Tabel 2 van Alberti et al. en speciaal ingesteld op *35 inch (88 cm) voor alle vrouwen en Aziatische, Spaanse of Latino mannen, en *40 inch (102 cm) voor alle andere mannen (zie Bijlage D);
- * Primair samengesteld eindpunt in de subgroep van patiënten met een verstoord glucosemetabolisme op het beginpunt (Bezoek 2 FBG van 100-125 mg/dl);
- * Belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt in de subgroep van patiënten met een verstoord glucosemetabolisme op het beginpunt (Bezoek 2 FBG van 100-125 mg/dl);
- * Combinatie met CV overlijden, niet fataal MI (inclusief stil MI), niet fatale

beroerte, hartritmestoornis waarvoor een ziekenhuisopname van *24 uur nodig is, of hartstilstand;

* Combinatie met CV overlijden, niet fataal MI (inclusief stil MI), niet fatale beroerte, onvrijwillige coronaire revascularisatie (geclassificeerd als plotseling of urgent) of instabiele angina die wordt beoordeeld als ontstaan door myocardiale ischemie via invasief/niet invasief testen en waarvoor direct een ziekenhuisopname noodzakelijk is;

* Combinatie met CV overlijden, niet fataal MI (inclusief stil MI), onvrijwillige coronaire revascularisaties (geclassificeerd als plotseling of urgent) of instabiele angina die wordt beoordeeld als ontstaan door myocardiale ischemie via invasief/niet invasief testen en waarvoor direct een ziekenhuisopname noodzakelijk is, niet fatale beroerte, of PVD waarbij een interventie nodig is, zoals angioplastiek, bypassoperatie of herstel van aneurysma;

* Combinatie met CV overlijden, niet fataal MI (inclusief stil MI), onvrijwillige coronaire revascularisaties (geclassificeerd als plotseling of urgent) of instabiele angina die wordt beoordeeld als ontstaan door myocardiale ischemie via invasief/niet invasief testen en waarvoor direct een ziekenhuisopname noodzakelijk is, PVD waarbij een interventie nodig is, of hartritmestoornis waarbij een ziekenhuisopname nodig is van *24 uur;

* Nieuwe CHF;

* Nieuwe CHF als de hoofdoorzaak van de ziekenhuisopname;

* Voorbijgaande beroerte (TIA);

* Amputatie voor PVD;

* Carotide revascularisatie;

* Alle coronaire revascularisaties die zijn beoordeeld als combinatie van plotseling, urgent, onvrijwillig of redding;

* Plotselinge coronaire revascularisaties;

* Urgente coronaire revascularisaties;

* Vrijwillige coronaire revascularisaties;

* Reddende coronaire revascularisaties;

* Hartritmestoornis waarbij een ziekenhuisopname nodig is van *24 uur;

* Hartstilstand;

* Ischemische beroerte;

* Hemorragische beroerte;

* Fatale of niet fatale beroerte bij de subgroep van patiënten met eerdere beroertes voorafgaand aan het beginpunt;

* Nieuw begonnen diabetes, gedefinieerd als Type 2 diabetes nieuw gediagnosticeerd tijdens de behandeling/vervolgperiode;

* Nieuw begonnen hoge bloeddruk, gedefinieerd als bloeddruk *140 mmHg systolisch OF *90 mmHg diastolisch nieuw gediagnosticeerd tijdens de behandeling/vervolgperiode;

* Nuchter TG, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, apo B, hs-CRP (hsCRP en $\log[\text{hsCRP}]$), hsTnT, en RLP-C (naar schatting via standaard vetprofiel, $\text{RLP-C} = \text{TC} * \text{HDL-C} * \text{LDL-C}$ [Varbo 2014]), (gebaseerd op ITT-schattingen):

o Beoordeling van de relatie tussen beginpunt biomarkerwaarden en effecten van de behandeling binnen de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten,

- o Beoordeling van het effect van AME101 op iedere marker,
- o Beoordeling van de relatie tussen de biomarkerwaarden na het beginpunt en effecten van de behandeling binnen de primaire en belangrijkste secundaire samengestelde eindpunten door biomarkerwaarden van na het beginpunt op te nemen (bijvoorbeeld na 4 maanden of 1 jaar) als covariabele;
- * Verandering van lichaamsgewicht;
- * Verandering van taille-omtrek.

Onderzoeksopzet

Multicenter, prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek met parallele groep (indelingsverhouding 1:1).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek wordt AMR101 met een dagelijkse dosering van 4 gram of een overeenkomende placebo gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Zie voor alle details het studieschema op pagina 110-111 van het protocol. Tijdens de screening krijgt de patiënt een informed consent voorgelegd. Dit wordt doorgenomen en indien de patiënt wenst deel te nemen door de patiënt en onderzoeker getekend. Medische voorgeschiedenis wordt met de patiënt doorgenomen.

Tijdens screening en follow-up bezoeken wordt lengte, gewicht en vitale functies bepaald, bij alle follow-up bezoeken wordt ook een lichamelijk onderzoek gedaan.

Er zal tijdens screening en bij de jaarlijkse follow-up bezoeken een ECG gemaakt worden.

Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de screening een urine zwangerschapstest ondergaan.

Bij alle bezoeken zal wat bloed worden afgenomen om haematologie, klinische chemie en vetten in het bloed te bepalen (in totaal ca 320 ml bij de 8 geplande visites).

Er zal bij alle bezoeken aan de patiënt gevraagd worden naar bijwerkingen en medicatiegebruik.

Patiënten krijgen ten slotte een ongeregistreerd geneesmiddel, AMR101, toegediend. Er kunnen mogelijk bijwerkingen optreden die tot nu toe onbekend zijn. Mogelijke bijwerkingen die reeds bekend zijn, staan beschreven in de patiënteninformatie en investigator's brochure.

Contactpersonen

Publiek

Amarin Pharma Inc.

1430 Route 206, Suite 200
Bedminster NJ 07921
US

Wetenschappelijk

Amarin Pharma Inc.

1430 Route 206, Suite 200
Bedminster NJ 07921
US

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)

1. Nuchtere triglyceride (TG) waarden van * 200 mg/dL (2.26 mmol/L) en < 500 mg/dL (5.64 mmol/L).
 2. LDL-C > 40 mg/dL (1.04 mmol/dL) en * 100 mg/dL (2.60 mmol/L) en op een stabiele behandeling met een statine (met of zonder ezetimibe), gedurende tenminste 4 weken voorafgaande aan de LDL-C/TG uitgangswaarde, geschikt bevonden en bepaald voor randomisatie.
- * Stabiele behandeling is gedefinieerd als dezelfde dagelijkse dosering van hetzelfde statine gedurende tenminste 28 dagen voorafgaande aan de bepaling van de uitgangs lipiden

waardes (TG en LDL-C) en, indien van toepassing, dezelfde dagelijkse dosering van ezetimibe gedurende tenminste 28 dagen voorafgaande aan de bepaling van de uitgangslipiden waardes (TG en LDL-C). Patiënten die met hun statine behandeling of gebruik van ezetimibe begonnen zijn bij bezoek 1, of die hun statine, statine dosering en/of ezetimibe dosering gewijzigd hebben bij bezoek 1, moeten een stabilisatie periode doorlopen van tenminste 28 dagen sinds de start/verandering en zullen pas na deze zogenaamde *wash-out* periode hun uitgangslipiden waardes (TG en LDL-C) laten bepalen (tijdens bezoek 1.1).

* Statines mogen gegeven worden met of zonder ezetimibe.

OPMERKING: Als patiënten in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek m.b.t. hun uitgangslipiden TG en LDL-C waardes en daarnaast voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria bij het eerste zogenaamde kwalificatie bezoek (bezoek 1) mogen ze gerandomiseerd worden bij bezoek 2. Als patiënten niet voldoen aan de inclusiecriteria bij bezoek 1, is het toegestaan een tweede re-kwalificatie bezoek uit te voeren (bezoek 1.1). Voor sommige patiënten is dit tweede re-kwalificatie bezoek (bezoek 1.1) nodig na de stabilisatie/washout periode omdat zij hun medicijnen moeten stabiliseren en/of bepaalde medicijnen moeten stoppen.

3. Patiënten moeten óf vastgestelde cardiovasculaire ziekte (in CV risico categorie 1) hebben óf een hoog risico hebben voor CVD (in CV risico categorie 2). De CV risico categorieën zijn als volgt gedefiniëerd:

* CV risico categorie 1: gedefiniëerd als mannen en vrouwen * 45 jaar oud met één of meer van de volgende criteria:

1. Gedocumenteerde aandoening van de kransslagaders (CAD), één of meer van de volgende belangrijkste criteria moet van toepassing zijn:

* Gedocumenteerde meerdere vaten CAD (> 50% stenose in tenminste 2 belangrijke epicardiale kransslagaders * met of zonder voorafgaande revascularisatie);

* Gedocumenteerde eerdere myocard infarct (MI);

* Ziekenhuisopname vanwege hoog risico Non-ST-Segment Elevation (verhoging) Acuut Coronair Syndroom (NSTEMI) (met objectief bewijs van ischemie: ST-segment afwijking of positieve biomarker)

2. Gedocumenteerde cerebrovasculaire of halsslagader aandoeningen (één of meer van de volgende belangrijkste criteria moet van toepassing zijn):

* Gedocumenteerde eerdere ischemische beroerte;

* Symptomatische halsslagader aandoening met * 50% stenose van de halsslagader;

* Asymptomatische halsslagader aandoening met * 70% stenose van de halsslagader zoals bepaald met angiografie of duplex echografie;

* Geschiedenis van revascularisatie van de halsslagader (via catheter of via operatie).

3. Gedocumenteerde aandoeningen aan de perifere slagaders (PAD; één of meer van de volgende belangrijkste criteria moet van toepassing zijn):

* Enkel-brachiale index (ABI) < 0.9 met symptomen van claudicatio intermittens;

* Geschiedenis van aorto-iliacale of perifere arteriële interventie (via catheter of via operatie).

OF

* CV risico categorie 2: gedefiniëerd als patiënten met:

1. Diabetes mellitus (Type 1 of Type 2) waarvoor behandeling met medicatie nodig is ÉN

2. Mannen en vrouwen * 50 jaar oud ÉN

3. Één van de volgende criteria bij bezoek 1 (additioneel risico factor voor CVD):

* Mannen * 55 jaar en vrouwen * 65 jaar;

* Roker van sigaretten of gestopt met roken binnen 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1;

- * Hoge bloeddruk (bloeddruk $\geq$ 140 mmHg systolisch OF $\geq$ 90 mmHg diastolisch) of op antihypertensiva;
 - * HDL-C $\geq$ 40 mg/dL voor mannen of $\geq$ 50 mg/dL voor vrouwen;
 - * Hs-CRP $>$ 3.0 mg/L;
 - * Nierdysfunctie: creatinine klaring (CrCL) $>$ 30 en $<$ 60 mL/min;
 - * Retinopatie, gedefiniëerd als elk van de volgende aandoeningen: niet-proliferatieve retinopatie, pre-proliferatieve retinopatie, proliferatieve retinopatie, maculopatie, gevorderde diabetische oogziekte of een geschiedenis van fotocoagulatie;
 - * Micro- of macroalbuminurie. Microalbuminurie is gedefiniëerd als hetzij een positieve micro-albuminurie or andere strip test (mag verkregen worden uit de patiëntenstatus), een albumine/creatinine ratio $\geq$ 2.5 mg/mmol of een albumine excretie hoeveelheid via getimede collectie $\geq$ 20 mg/min allemaal tijdens tenminste twee opeenvolgende gelegenheden; macroalbuminurie, gedefiniëerd als bewijs van een redelijke hoeveelheid proteinurie via Albustix of andere dipstick, een albumine/creatinine ratio $\geq$ 25 mg/mmol of een albumine excretie hoeveelheid via getimede collectie $\geq$ 200 mg/min allemaal tijdens tenminste twee opeenvolgende gelegenheden;
 - * ABI $<$ 0.9 zonder symptomen van claudicatio intermittens (patiënten met ABI $<$ 0.9 met symptomen van claudicatio intermittens worden geteld onder CV risico categorie 1).
- OPMERKING: Patiënten met diabetes en HVZ zoals hierboven beschreven zijn geschikt voor deelname aan het onderzoek gebaseerd op de HVZ vereisten en zullen geteld worden onder CV risico categorie 1. Alleen patiënten met diabetes en geen gedocumenteerde HVZ zoals hierboven beschreven moeten tenminste 1 additionele risicofactor zoals beschreven hebben, en zullen geteld worden onder CV risico categorie 2.
4. Vrouwen mogen geïnccludeerd worden als alle van de volgende 3 criteria van toepassing zijn:
- * Ze zijn niet zwanger;
 - * Ze geven geen borstvoeding;
 - * Ze zijn niet van plan zwanger te worden tijdens de studie.
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve urine zwangerschapstest hebben voor randomisatie.
- OPMERKING: Vrouwen worden niet gezien als in de vruchtbare leeftijd als zij voldoen aan één van de volgende criteria zoals gedocumenteerd door de onderzoeker:
- * Ze hebben een hysterectomie, afbinding van de eileiders of bilaterale ovariëctomie ondergaan voordat zij het informed consent form ondertekend hebben;
 - * Ze zijn postmenopauzaal, gedefiniëerd als $\geq$ 1 jaar sinds hun laatste menstruatie of het hebben van een FSH waarde in het menopausale bereik.
6. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met het gebruiken van een acceptabele methode om zwangerschap te voorkomen vanaf de screening tot en met het einde van het onderzoek, tenzij hun seksuele partner(s) gesteriliseerd is/zijn of de vrouw onthoudt zich van seksueel verkeer.
7. Het begrijpen van de onderzoeksprocedures, bereid zijn om zich te houden aan het bezoekschema en instemmen om deel te nemen aan het onderzoek door middel van het geven van geïnformeerde toestemming voorafgaande aan de screening.
8. Instemmen om een door de arts aanbevolen dieet te volgen en om dit te volgen gedurende het gehele onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ernstig (New York Heart Association [NYHA] klasse IV) hartfalen
2. Elke levensbedreigende ziekte waarvan verwacht wordt dat het zal leiden tot de dood binnen de komende 2 jaar (anders dan CVD).
3. Actieve ernstige leverziekte (geëvalueerd bij bezoek 1): cirrhosis, actieve hepatitis, alanine aminotransferase (ALT) of (aspartaat aminotransferase (AST) > 3x bovengrens van normaal (ULN), of galobstructie met hyperbilirubinemie (totaal bilirubine > 2x ULN).
4. Hemoglobine A1c > 10.0% bij screening (bezoek 1). Als patiënten niet voldoen aan dit criterium (Hemoglobine A1c > 10.0%) bij bezoek 1, mogen zij hun antidiabetische behandeling laten optimaliseren en opnieuw onderzocht worden bij bezoek 1.1.
5. Slecht gecontroleerde hoge bloeddruk: bloeddruk * 200 mmHg systolisch OF * 100 mmHg diastolisch (ondanks antihypertensiebehandeling).
6. Geplande kransslagader interventie (zoals plaatsing van stent of bypass) of elke niet-cardiale belangrijke operatieve ingrepen. Patiënten mogen ge(her)evalueerd worden voor deelname aan het onderzoek (beginnend bij bezoek 1.1) na hun herstel van de interventie/operatie.
7. Bekende familiale lipoproteïne lipase deficiëntie (Fredrickson Type I), apolipoproteïne C-II deficiëntie of familiale dysbetalipoproteïnemie (Fredrickson Type III).
8. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel binnen 90 dagen voorafgaande aan screening (bezoek 1). Patiënten mogen niet meedoen aan een ander experimenteel geneesmiddelen- of medical device onderzoek tijdens hun deelname aan dit onderzoek (deelname aan een registratie of observationele studie zonder extra therapeutische interventie is toegestaan).
9. Intolerantie of overgevoeligheid voor statinebehandeling.
10. Bekende overgevoeligheid voor een van de ingrediënten van de studiemedicatie of placebo (zie table 5); bekende overgevoeligheid voor vis en/of schaaldieren.
11. Geschiedenis van acute of chronische pancreatitis.
12. Voedselopnamestoornis syndroom en/of chronische diarree. (Let op: patiënten die een maag/darm bypass operatie hebben ondergaan worden beschouwd als patiënten met een voedselopnamestoornis en zijn dus uitgesloten van deelname; patiënten die een maagband hebben gekregen mogen deelnemen aan de studie).
13. Niet studiemedicatie gerelateerde, niet-statine, lipide verlagende medicatie, supplementen of voeding:
 - * Patiënten zijn uitgesloten van deelname als zij niacine > 200 mg/dag of fibraten gebruiken tijdens de screeningsperiode (na Visite 1) en/of van plan zijn dit te gaan gebruiken tijdens de studie; patiënten die niacine > 200 mg/dag of fibraten tijdens de laatste 28 dagen voor Visite 1 gebruiken moeten een washout periode ondergaan (i.e. stoppen met deze medicatie) van tenminste 28 dagen na het laatste gebruik hiervan en hun uitgangslipidenwaardes (TG en LDL-C) laten bepalen na deze washout periode (bij bezoek 1.1);
 - * Patiënten zijn uitgesloten van deelname als zij omega-3 vetzuren medicatie (voorgeschreven medicatie die EPA en/of Docosahexaeenzuur [DHA] bevat) innemen tijdens de screeningsperiode (na visite 1) en/of van plan zijn dit te gebruiken tijdens de behandeling/follow-up periode van het onderzoek. Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moeten patiënten die omega-3 vetzuren medicatie innemen

gedurende de laatste 28 dagen voor bezoek 1 (behalve patiënten in Nederland) een washout periode ondergaan (i.e. stoppen met deze medicatie) van tenminste 28 dagen na het laatste gebruik hiervan en hun uitgangs lipidenwaardes (TG en LDL-C) laten bepalen na deze washout periode (bij bezoek 1.1);

- * Alleen voor patiënten in Nederland: patiënten die behandeld worden met omega-3 vetzuren medicatie die EPA en/of DHA bevat zijn uitgesloten van deelname aan het onderzoek; er is geen wash-out period toegestaan.

- * Patiënten zijn uitgesloten van deelname als zij diëet supplementen gebruiken die omega-3 vetzuren bevatten (zoals lijnzaad-, vis-, kril-, of alg olie) tijdens screening (na bezoek 1) en/of van plan zijn dit te gebruiken tijdens de behandeling/follow-up periode van het onderzoek. Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moeten patiënten die > 300 mg/dag omega-3 vetzuren (gecombineerde hoeveelheid EPA en DHA) innemen gedurende de laatste 28 dagen voor bezoek 1 (behalve patiënten in Nederland) een washout periode ondergaan (i.e. stoppen met deze voedingssupplementen) van tenminste 28 dagen na het laatste gebruik hiervan en hun uitgangs lipidenwaardes (TG en LDL-C) laten bepalen na deze washout periode (bij bezoek 1.1);

- * Alleen voor patiënten in Nederland: patiënten die behandeld worden met voedingssupplementen die omega-3 vetzuren van > 300 mg/dag EPA en/of DHA bevatten zijn uitgesloten van deelname aan het onderzoek; er is geen wash-out period toegestaan.

- * Patiënten zijn uitgesloten van deelname als zij galzuurbinders gebruiken tijdens de screeningsperiode (na bezoek 1) en/of van plan zijn dit te gebruiken tijdens de behandeling/follow-up periode van het onderzoek. Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moeten patiënten die galzuurbinder innemen gedurende de laatste 7 dagen voor bezoek 1 een washout periode ondergaan (i.e. stoppen met deze galzuurbinders) van tenminste 7 dagen na het laatste gebruik hiervan en hun uitgangs lipidenwaardes (TG en LDL-C) laten bepalen na deze washout periode (bij bezoek 1.1);

- * Patiënten zijn uitgesloten van deelname als ze PCSK9 remmers gebruiken tijdens de screening periode (na visite 1) en/of van plan zijn om dit te gebruiken tijdens de behandelings/follow-up periode van de studie. Om voor deelname in aanmerking te komen, mogen patiënten geen PCSK9 remmer hebben gehad binnen 90 dagen voorafgaand aan de screeningsvisite.

14. Overige medicatie (niet geïndiceerd voor lipiden verandering):

- * Behandeling met tamoxifen, oestrogenen, progestagenen, schildklierhormoonbehandeling, systemische corticosteroiden (locaal, topisch, inhalatie of nasale corticosteroiden zijn wel toegestaan), HIV-proteaseremmers die niet stabiel zijn * 28 dagen voorafgaande aan de bepaling van de lipidenuitgangswaardes (TG en LDL-C) tijdens screening. Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moeten patiënten die geen stabiele dosis van deze medicamenten innemen gedurende de laatste 28 dagen voor bezoek 1 een stabilisatie periode ondergaan van tenminste 28 dagen sinds hun laatste dosisverandering en hun uitgangs lipidenwaardes (TG en LDL-C) laten bepalen na deze stabilisatie periode (bij bezoek 1.1);

- * Patiënten zijn uitgesloten van deelname als zij cyclophosphamide of systemische retinoiden gebruiken tijdens de screenings periode (na bezoek 1) en/of van plan zijn dit te gebruiken tijdens de behandeling/follow-up periode van het onderzoek. Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moeten patiënten die dit innemen gedurende de laatste 28 dagen voor bezoek 1 een washout periode ondergaan (i.e. stoppen met deze medicijnen) van tenminste 28 dagen na het laatste gebruik hiervan en hun uitgangs lipidenwaardes (TG en

- LDL-C) laten bepalen na deze washout periode (bij bezoek 1.1);
15. Bekend met het hebben van AIDS (patiënten die HIV positief zijn zonder AIDS zijn toegestaan).
16. Het nodig hebben van peritoneale dialyse of hemodialyse voor nierinsufficiëntie of creatinineklaring (CrCL) < 30 mL/min.
17. Onverklaarbare creatine kinase concentratie > 5x ULN of creatine kinase verhoging vanwege bekende spierziekte (b.v. polymyositis, mitochondriale dysfunctie) bij bezoek 1.
18. Elke aandoening of behandeling die, naar mening van de onderzoeker, een gevaar voor de patiënt zou kunnen zijn of waardoor deelname aan dit onderzoek niet in het beste belang van de patiënt is.
19. Drugs of alcohol misbruik gedurende de laatste 6 maanden, en niet in staat/onwillig om zich te onthouden van drug misbruik en overmatig alcohol gebruik tijdens het onderzoek of meer dan 5 eenheden of meer voor mannen of 4 eenheden of meer voor vrouwen in elk willekeurig uur (periodiek overmatig drinken of binge drinken). Overmatig alcohol gebruik is gemiddeld >2 eenheden alcohol per dag. Een eenheid alcohol is gedefiniëerd als 350 mL bier, 150 mL wijn, of 45 mL van 40% alcohol bevattende drankjes.
20. Mentale/psychologische verslechtering of overige redenen waardoor verwacht kan worden dat de patiënt moeilijkheden zal ondervinden bij het volgen van de onderzoeksvereisten of het begrijpen van het doel en de mogelijke risico's van deelname aan het onderzoek (geëvalueerd bij bezoek 1).

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:	22-05-2012
Aantal proefpersonen:	1700
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: AMR101
Generieke naam: AMR101

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-05-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
EudraCT	EUCTR2011-004726-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01492361
CCMO	NL38061.091.12