

Het effect van evolocumab op nuchtere en niet-nuchtere lipidenwaarden bij patiënten met familiale dysbetalipoproteïnemie.

Gepubliceerd: 01-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het doel van dit onderzoek is om te kijken of het toevoegen van evolocumab aan standaard lipiden verlagende therapie het cholesterol na het innemen van vetrijk voedsel kan verlagen in patiënten met Familiaire Dysbetalipoproteïnemie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Lipidenmetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49866

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EVOLVE-FD

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Familiaire Dysbetalipoproteïnemie, type 3 hyperlipoproteïnemie van Fredrickson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cholesterol, evolocumab, familiale dysbetalipoproteinemie (FD), postprandiaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is non-HDL-cholesterol AUC (area under the curve).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

1. Nuchtere waarden, AUC and iAUC van totaal cholesterol (TC), LDL-cholesterol (direct), HDL-cholesterol, triglyceriden, Lp(a) en ApoB, en ook nuchtere waarden van non-HDL-cholesterol na 12 weken behandeling met subcutaan evolocumab (140 mg voorgevulde pen elke 2 weken) vergeleken met placebo in deelnemers met FD met standaard lipidenverlagende medicatie.
2. Percentage verschil en absoluut verschil vanaf baseline in nuchtere en postprandiale AUC en iAUC waarden van non-HDL-cholesterol, totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, Lp(a) en ApoB na 12 weken behandeling met subcutaan evolocumab (140 mg voorgevulde pen elke 2 weken) vergeleken met placebo in deelnemers met FD met standaard lipidenverlagende medicatie.
3. Nuchtere en postprandiale AUC en iAUC van lipoproteïnen (CM, VLDL, IDL, LDL, HDL) concentraties en de compositie hiervan (triglyceriden, cholesterol, ApoB en apolipoproteïnes) en metabole parameters na 12 weken behandeling met

subcutaan evolocumab (140 mg voorgevulde pen elke 2 weken) vergeleken met placebo in deelnemers met FD met standaard lipidenverlagende medicatie.

4. Postprandiale AUC en iAUC van ApoB 48-bevattende lipoproteïnen concentraties (chylomicronen en chylomicronen 'remnants') na 12 weken behandeling met subcutaan evolocumab (140 mg voorgevulde pen elke 2 weken) vergeleken met placebo in deelnemers met FD met standaard lipidenverlagende medicatie.

5. Voorkomen van adverse events na 12 weken behandeling met subcutaan evolocumab (140 mg voorgevulde pen elke 2 weken) vergeleken met placebo in deelnemers met FD met standaard lipidenverlagende medicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verhoogde cholesterolwaarden in het bloed zijn een risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten. Mensen met Familiaire Dysbetalipoproteïnemie (FD) hebben een genetische afwijking waardoor ze verhoogde cholesterolwaarden en dus een verhoogd risico op hart- en vaatziekten hebben. Vaak wordt cholesterol gemeten terwijl iemand nuchter is. Nuchter houdt in dat iemand een tijd lang (bijvoorbeeld 12 uur lang) niets gegeten of gedronken heeft. Mensen met het FD krijgen na het innemen van een vetrijke maaltijd een hogere piek in hun cholesterol gehalte dan andere mensen. Onderzoek heeft uitgewezen dat cholesterol na het eten, vooral als er veel vet in het eten zit, een belangrijke risicofactor is voor hart- en vaatziekten. Naar het effect van evolocumab op cholesterol na inname van een vetrijke maaltijd is nog geen onderzoek gedaan bij mensen met FD.

Bij mensen met FD wordt een behandeling van statine en/of fibraat aanbevolen, maar hiermee haalt alsnog een groot deel van de patiënten niet hun cholesterol streefwaarden.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te kijken of het toevoegen van evolocumab aan standaard lipiden verlagende therapie het cholesterol na het innemen van vetrijk voedsel kan verlagen in patiënten met Familiaire Dysbetalipoproteïnemie.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blind, cross over trial. Het bestaat uit 2 behandelperiodes van 12 weken waarin patiënten evolocumab en placebo krijgen in willekeurige volgorde. Tussen de behandelperiodes zit een cross-over periode van 8 weken. Voorafgaand en aan het einde van beide behandelperioden komen de patiënten naar het ziekenhuis om een vetbelasting te nuttigen. Voor en na de vetbelasting wordt er bloed afgenomen. Mensen moeten minstens 8 uur blijven en krijgen aan het einde een maaltijd. Voor alle bezoeken moeten mensen nuchter naar het ziekenhuis komen (minstens 12 uur niets gegeten of gedronken hebben, behalve water). De studie duurt 40 weken exclusief de screeningsvisite (-2 tot -4 weken voorafgaand aan de eerste baseline visite).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Evolocumab 140 mg subcutaan elke 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Beperkt, maar er is kans op bekende en onbekende bijwerkingen van evolocumab. Verder zijn er minimale risico's verbonden aan venapuncties, zoals pijn, bloedingstoringen of infectie van de insteekplek.

Belasting: Er wordt gevraagd van mensen om dieet en alcohol gebruik stabiel te houden. Verder moeten ze 5 maal nuchter naar het ziekenhuis komen (> 12 uur) en zullen ze na de vet belasting opnieuw 8 uur nuchter zijn). In totaal zijn er 5 bezoeken aan het ziekenhuis gepland. Tijdens 4 bezoeken moet er een beker gezoete slagroom worden gedronken. Patiënten zouden de slagroom niet lekker kunnen vinden. De 4 bezoeken kunnen tot maximaal 9 uur duren. Het screeningsbezoek duurt 60 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
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)

1. Patienten gediagnosticeerd met Familiaire Dysbetalipoproteïnemie; gedefinieerd als:
*bekend *2*2 genotype of bekende dominante APOE mutatie genotype (bevestigd middels genotypering of isoelectrische focusing) met daarnaast een FD fenotype (gedefinieerd als ApoB/TC ratio < 0.15 , TC > 5 mmol/L and TG > 3 mmol/L of een non-HDL-c/ApoB ratio > 6.55 mmol/g; met of zonder lipidenverlagende medicatie.
2. Indien gebruik van lipiden verlagende medicatie: dosering is voor tenminste 3 maanden stabiel en non-HDL-C levels zijn > 1.6 mmol/L.
3. > 18 jaar en < 75 jaar (op de dag van het tekenen van informed consent).
4. Vrouwen zijn postmenopauzaal en ontvangen geen systemische, cyclische oestrogeen hormoon agonist/antagonist behandeling om externe effecten van oestrogenen op het lipoproteïne metabolisme te voorkomen. Postmenopauzale status wordt gedefinieerd als:
*Afwezigheid van menstruaties voor tenminste 3 jaar of
*Afwezigheid van menstruaties voor tenminste 1 jaar maar binnen 3 jaar en

bevestigd met verhoogde FSH concentraties (15-150 IU/L).

5. Bereidheid om het dieet stabiel te houden tijdens de studie.

6. Begrip hebben van de studie procedures, de alternatieve behandelingsopties en risico's van de studie en een akkoord om mee te doen aan de studie door het informed consent te tekenen.

met lipidenverlagende therapie op een stabiele dosering voor ten minste 3 maanden en een non-HDL > 1.6 mmol/L of:

*Patienten met een *2*2 genotype of dominante APOE mutatie (bevestigd middels genotypering of isoelektrische focusing) zonder lipidenverlagende therapie en met een ApoB/TC ratio < 0.15.

2. > 18 jaar op de dag van het tekenen van informed consent.

3. Postmenopauzale vrouwen die geen hormoontherapie gebruiken (inclusief cyclische en niet cyclische anticonceptie of oestrogeen antagonisten/agonisten. Postmenopauzale status wordt gedefinieerd als:

*Afwezigheid van menstruaties voor ≥ 3 jaar of

* Afwezigheid van menstruaties voor ≥ 1 jaar maar <3 jaar en bevestigd met verhoogde FSH concentraties (15-150 IU/L)

4. Bereidheid om het dieet stabiel te houden tijdens de studie.

5. Begrip hebben van de studie procedures, de alternatieve behandelingsopties en risico's van de studie en een akkoord om mee te doen aan de studie door het informed consent tekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Intolerantie of allergie voor PCSK9 monoklonale antilichamen, latex of een van de andere bestanddelen van evolocumab.

2. Huidig gebruik of gebruik in het verleden ((korter dan 1 jaar geleden) en niet met PCSK9-monoklonale antilichamen gestopt vanwege bijwerkingen) van evolocumab of een ander PCSK9 monoclonaal antilichaam.

3. Niet in staat zijn of niet bereid zijn om vetrijk voedsel te eten.

4. Premenopauzale vrouwen.

5. Ongecontroleerde diabetes, gedefinieerd als een HbA1c > 69 mmol/l tijdens visite 1.

6. BMI >40 kg/m² tijdens visite 1.

7. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk > 180 mmHg of diastolische bloeddruk > 110 mmHg.

8. Verhoogde leverenzymen, gedefinieerd als ALAT of ASAT > 3 ULN of actieve leverziekte gedefinieerd als NASH, cirrose (Child Pugh B en C), of een voorgeschiedenis met chronische actieve hepatitis B of C; proefpersonen met een gedocumenteerd herstel na behandeling zijn wel toegelaten.

9. Verminderde nierfunctie, gedefinieerd als een eGFR <30ml/min/1.73m² en/of noodzaak tot niervervangende therapie of andere klinisch significante

nierziekte.

10. (Sub)klinische hypothyreoïdie; gedefinieerd als TSH > 5.0 mU/ml of (sub)klinische hyperthyreoïdie; gedefinieerd als TSH < 0.35 mU/ml.
11. Verhoogde CK waarden; gedefinieerd als > 3 keer ULN tijdens visite 1.
12. Verhoogde nuchtere triglyceride waarden; gedefinieerd als > 10 mmol/L.
13. Voorgeschiedenis van orgaantransplantatie
14. Huidige gebruik, of gebruik in de afgelopen 3 maanden van immunosuppressiva.
15. Gebruik van visolie of rode gist rijst, bempedoic acid, niacine, CETP remmers, lopitamide, mipomersen < 6 weken voorafgaand aan de studie of het gebruik van siRNA PCSK9 siRNA gerichte therapie < 36 weken voorafgaand aan de studie.
16. Actieve maligniteit (<2 jaar voorafgaand aan informed consent), uitgezonderd op (niet-melanoom) huidkanker en in situ cervixcarcinoom.
17. Bekende infectie met HIV of AIDS.
18. Bekende coeliakie of een andere ziekte die is geassocieerd met significante intestinale malabsorptie, inclusief korte darm syndroom, inclusief short-bowel syndroom of gastric bypass.
19. Bekende galactose intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.
20. Alcohol gebruik, gedefinieerd als > 14 alcoholische consumpties per week voor vrouwen en >21 alcoholische consumpties per week voor mannen.
21. Huidige deelname aan een studie met een te onderzoeken (hulp)middel.
22. Elke medische, sociale of fysiologische omstandigheid die niet samengaat met het doorlopen van de studie, gebaseerd op het oordeel van de hoofdonderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-10-2019
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Repatha
Generieke naam:	Evolocumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2018-003476-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03811223
CCMO	NL67476.041.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 07-10-2021

Datum resultaten gemeld: 26-05-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

26-05-2023