

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van evinacumab bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie voor de preventie van terugkerende acute pancreatitis

Gepubliceerd: 08-09-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van het percentage patiënten met een verhoogde TG, zonder familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) ten gevolge van functieverliesmutaties in lipoproteïne lipase (LPL), en een voorgeschiedenis...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52186

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R1500-HTG-20118 (ICON 0456/0418)

Aandoening

- Lipidenmetabolistestoornissen

Synoniemen aandoening

Ernstige hypertriglyceridemie, verhoogde vetwaardes in het bloed

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: The study sponsor as listed in B6/7.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute pancreatitis, Hypertriglyceridemie, Non-high-density-lipoproteïnecholesterol, Totale cholesterol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten

Primaire werkzaamheid: Het primaire eindpunt is voor werkzaamheid: het percentage patiënten met minstens 1 positief bevonden AP-episode gedurende de 52 weken van de DBTP.

Belangrijkste secundaire werkzaamheid:

- Procentuele wijziging in ApoC3 van baseline tot week 52
- Procentuele wijziging in TG-gehalte in nuchtere toestand van baseline tot week 52

Andere secundaire werkzaamheid:

- Procentuele wijziging in andere standaard parameters voor het lipidenprofiel in nuchtere toestand (totale cholesterol [TC], 'non-high-density'-lipoproteïnecholesterol [non-HDL-C]) van baseline tot week 52
- Procentuele wijziging in andere specifieke lipoproteïneparameters in nuchtere

toestand (ApoB48- en ApoB100-gehalte, en NMR-bepaalde partikelomvang en -aantal) van baseline tot week 52

- Aantal onafhankelijk beoordeelde AP-episodes per patiënt tijdens de 52 weken van de DBTP

Veiligheidseindpunten:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen die uit de behandeling voortkomen (TEAE's), ernstige bijwerkingen (SAE's), laboratoriumafwijkingen en andere veiligheidsvariabelen bij patiënten die tijdens het onderzoek met evinacumab worden behandeld
- Incidentie van uit de behandeling voortgekomen ADA en NAb

Procedures en beoordelingen

De werkzaamheid wordt beoordeeld aan de hand van een meting van beoordeelde AP-episodes en een meting van de lipiden en de lipoproteïnen.

De veiligheid wordt gecontroleerd middels het melden van bijwerkingen, lichamelijke onderzoeken, routinematige controle van vitale functies, klinische laboratoriumonderzoeken (bloedchemie en hematologie) en een standaard 12-afleidingen-ECG.

Er worden serummonsters afgenomen voor het bepalen van de concentraties totaal evinacumab, totaal ANGPTL3, ADA en NAb.

Er worden serum- en plasmamonsters afgenomen voor de analyse van aanvullende biomarkers.

Secundaire uitkomstmaten

Andere eindpunten:

- Procentuele wijziging in HDL-C en LDL-C in nuchtere toestand van baseline tot week 52
- Concentraties totaal evinacumab en totaal ANGPTL3 na verloop van tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een ernstig verhoogd triglyceridengehalte (TG) in het serum wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op acute pancreatitis (AP). AP-episodes die het gevolg zijn van ernstige hypertriglyceridemie (sHTG; TG > 880 mg/dl [10 mmol/l]) vereisen vaak een opname in het ziekenhuis. En hoewel de meeste episodes kunnen worden behandeld met conservatieve therapie, zoals intraveneuze vloeistoffen en pijnbeheersing, krijgt ongeveer 20% van de patiënten ernstige aanvallen die in verband worden gebracht met een langdurige ziekenhuisopname en aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Bovendien verhoogt een eerdere episode van met sHTG in verband gebrachte AP het risico op terugkerende AP aanzienlijk. Hoewel in de huidige richtlijnen met betrekking tot lipiden een aanpassing van de levensstijl en medicatie voor het verlagen van het TG-gehalte worden aanbevolen om AP te voorkomen, vereisen patiënten met sHTG vaak een robuuste (> 50%) TG-afname om het risico op AP te verlagen. Een aanzienlijk percentage patiënten heeft inderdaad persistente hypertriglyceridemie (HTG), ondanks het gebruik van meerdere medicijnen om het TG-gehalte te verlagen. De therapieën voor het verlagen van het TG-gehalte die momenteel beschikbaar zijn (bijv. statines, fibraten, niacine, omega 3-vetzuren) zorgen doorgaans voor een afname van 20% tot 50% van het TG-gehalte, wat vaak onvoldoende is om het TG-gehalte tot de doelwaarde van < 500 mg/dl (5.6 mmol/L) te verlagen.

Patiënten met een TG-gehalte van > 880 mg/dl (>10 mmol/l) hebben doorgaans chylomicronemie die multifactorieel (polygeen en omgevingsgestuurd) kan zijn van oorsprong of, in zeldzame gevallen, het gevolg is van de aanwezigheid van diep penetrerende genmutaties in lipoproteïne lipase (LPL) of van genen die eiwitten coderen in het LPL-pad (APOA5, APOC2, GPIHBP1 en LMF1), zoals waargenomen bij familiair chylomicronemiesyndroom (FCS). Lipoproteïne lipase is een aan het endotheel gebonden enzym dat betrokken is bij de hydrolyse van de TG-inhoud van 'very-low-density'-lipoproteïnen (VLDL) en chylomicronen.

Mutaties in het LPL-gen leiden tot variabele niveaus van verlies van functionele LPL-activiteit en een verhoogd TG-gehalte in het plasma, met name in chylomicronen. Er is echter sprake van een hoge mate van genetisch

polymorfisme en combinatorische effecten van genen, ziekten (zoals diabetes type 2) en omgeving. Er is een on vervulde medische behoefte aan extra behandelingsopties voor patiënten met sHTG en een voorgeschiedenis van AP om hun TG-gehalte verder te verlagen en daarmee ook het risico op terugkerende AP-episodes, ongeacht hun genetische achtergrond.

Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) werkt als een natuurlijke remmer van LPL en is naar voren gekomen als een doelwit voor de behandeling van verhoogde gehalten van TG en 'low-density'-lipoproteïnecholesterol (LDL-C). ANGPTL3-functieverlies bij mensen is in verband gebracht met een afname van het TG-gehalte en het LDL-C-gehalte.

Evinacumab (REGN1500) is een humaan monoklonaal IgG4-antilichaam (mAb) specifiek voor ANGPTL3. Het is momenteel goedgekeurd als aanvullende behandeling voor homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH, Evkeeza™) en wordt geëvalueerd voor de behandeling van dyslipidemie, inclusief HTG.

Evinacumab is onderzocht bij ongeveer 580 personen met verhoogde LDL-C en TG en werd over het algemeen goed verdragen in enkele doses van tot 20 mg/kg intraveneus (IV) en in meerdere subcutane (SC) doses van maximaal 450 mg die wekelijks werden toegediend (QW), en 20 mg/kg intraveneus toegediend om de 4 weken (Q4W) gedurende ongeveer 8 weken (d.w.z. 2 doses).

Er is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek (R1500-HTG-1522) uitgevoerd ter evaluatie van de veiligheid en de TG-verlagende effecten van evinacumab bij patiënten met verscheidene oorzaken van sHTG en met een risico op AP, waaronder homozygote/heterozygote genmutaties met verlies van functie (LoF) in LPL, mutaties in andere genen in het LPL-pad en andere polygene of omgevingsoorzaken van ernstig verhoogde TG. In de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode (DBTP) werden 52 patiënten opgenomen en gerandomiseerd naar evinacumab 15 mg/kg of een overeenkomstige placebo die Q4W IV werden toegediend. Daarna volgde een 12 weken durende enkelblinde behandelingsperiode (SBTP) waarin alle patiënten (N=47) evinacumab Q4W ontvingen.

Het primaire eindpunt was vooraf gedefinieerd als de gemiddelde wijziging in TG binnen de patiënt en het onderzoek heeft de drempelwaarde van een klinisch belangrijke afname (> 40%) niet bereikt. Dit was van toepassing op de algehele onderzoekspopulatie en ook op genotypische strata op basis van de aanwezigheid van LDL-padmutaties met functieverlies. Verscheidene factoren kunnen hebben bijgedragen tot het gebrek aan werkzaamheid. Er was een grote variabiliteit in de TG, die werd verergerd door het ontbreken van een stabilisatieperiode voor het eetpatroon, en de werkzaamheid werd bepaald op basis van één enkele TG-meting na de behandeling. Daarnaast was er variabiliteit in de blootstelling aan het onderzoeksmiddel. Patiënten met de laagste doses evinacumab vertoonden weinig tot geen respons op de behandeling. Bij het onderzoek van de mediane procentuele veranderingen om het effect van outliers tot een minimum te beperken, vertoonden de met evinacumab behandelde patiënten in dit verband een klinisch belangrijke afname (> 40%) van het TG-gehalte in nuchtere toestand bij elk bezoek na baseline. De hoogste mediane afname, van ongeveer 57%, vond plaats in week 12 van de DBTP. Het behandelingseffect was nog duidelijker wanneer patiënten met FCS werden uitgesloten. Patiënten zonder FCS hadden een

mediane reductie in TG van ongeveer 80%. Wanneer patiënten werden opgenomen die tijdens de SBTP op evinacumab zijn overgeschakeld, bedroeg de mediane procentuele afname van het TG-gehalte 70% voor niet-FCS-patiënten na 12 weken blootstelling aan evinacumab.

In de DBTP hadden 5 patiënten (3 in de evinacumabgroep; 2 in de placebogroep) een AP-episode (alle ernstige bijwerkingen of SAE's); deze waren allemaal binnen 7 dagen verdwenen. Van de met evinacumab behandelde patiënten had 1 patiënt FCS en deze patiënt vertoonde geen TG-respons op de therapie; 1 patiënt had een AP-episode binnen 48 uur nadat hij zijn eerste dosis evinacumab had ontvangen; 1 patiënt had aanhoudend lage dalconcentraties evinacumab. Uit de behandeling voortgekomen bijwerkingen (TEAE's) die vaker voorkwamen bij de evinacumabgroep dan bij de placebogroep waren onder meer buikpijn (14.3% versus 12.5%), hoofdpijn (11.4% versus 6.3%) en constipatie (8.6% versus 0). In de SBTP hadden 12 patiënten (25.5%) ernstige bijwerkingen of acute pancreatitis; geen enkele werd in verband gebracht met het onderzoeksmiddel. Het merendeel van de episodes vond plaats tijdens de periode waarin het onderzoeksmiddel niet werd toegediend (> 4 weken na de laatste dosis evinacumab) en de AP-episodes werden niet onafhankelijk beoordeeld. Sommige patiënten kregen de diagnose AP ondanks de afwezigheid van pathologische bevindingen op beelden van de pancreas en/of van een verhoogd lipase-/amylasegehalte.

Het huidige onderzoek is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2b-onderzoek dat is opgezet om aan te tonen dat evinacumab terugkerende episodes van met HTG in verband gebrachte AP kan voorkomen bij patiënten met sHTG, maar zonder FCS vanwege mutaties in LPL. De secundaire doelstelling is de evaluatie van de effecten van evinacumab op de veiligheid en op wijzigingen in biomarkers van TG-rijk lipoproteïnemetabolisme, waaronder TG, ApoC3, ApoB48 en ApoB100 in serum, in deze patiëntenpopulatie.

Aanvullende achtergrondinformatie over het onderzoeksmiddel en het ontwikkelingsprogramma is te vinden in de brochure voor onderzoekers.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van het percentage patiënten met een verhoogde TG, zonder familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) ten gevolge van functieverliesmutaties in lipoproteïne lipase (LPL), en een voorgeschiedenis van met hypertriglyceridemie (HTG) in verband gebrachte acute pancreatitis (AP*), die een terugkerende AP-episode hebben na de behandeling met evinacumab versus placebo.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Bepaling van de wijziging in het standaard lipidenprofiel na therapie met evinacumab versus placebo
- Bepaling van de wijzigingen in specifieke lipoproteïne parameters (ApoC3, ApoB48, ApoB100 en NMR-lipidenprofiel [nucleaire magnetische resonantie]) na therapie met evinacumab versus placebo
- Meting van het aantal AP-episodes per patiënt
- Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab
- Beoordeling van de mogelijke immunogeniteit van evinacumab

- Beoordeling van de concentraties totaal evinacumab en totaal angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)

*Inclusief volwassen patiënten met 1) verhoogde baseline nuchtere TG's >880 mg/dL en geschiedenis van 1 HTG-geassocieerde AP binnen 24 maanden na screening of 2) verhoogde baseline nuchtere TG-waarden >500 mg/dL bij patiënten met voorgeschiedenis van 2 of meer HTG-geassocieerde AP binnen 24 maanden of 3) verhoogd baseline nuchtere TG-waarden >500 mg/dL met een eerder gedocumenteerd nuchtere TG-waarden >1000 mg/dL en een voorgeschiedenis van 1 of meer HTG-geassocieerde AP binnen 24 maanden. Alle deelnemers hebben geen FCS vanwege LPL-verlies van functie mutaties.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2b-onderzoek dat is opgezet om aan te tonen dat evinacumab terugkerende AP kan voorkomen bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie (sHTG) en een recente voorgeschiedenis van met HTG in verband gebrachte AP. Er worden ongeveer 120 volwassen patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar de behandeling met evinacumab of met de overeenkomstige placebo.

Het onderzoek bestaat uit 3 perioden: een screeningsperiode, een dubbelblinde behandelingsperiode (DBTP) en een follow-upperiode voor de veiligheid. Tijdens de screeningsperiode, die maximaal 28 dagen duurt, wordt vastgesteld of de deelnemer in aanmerking komt voor deelname en worden de volgende beoordelingen uitgevoerd: een evaluatie van eerdere episodes van met HTG in verband gebrachte AP, genotypering om patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) ten gevolge van functieverliesmutaties in lipoproteïne lipase uit te sluiten, en 2 metingen van het TG-gehalte in nuchtere toestand met minstens 2 dagen tussen de metingen. De patiënten moeten bij baseline een TG-gehalte van > 880 mg/dl hebben bij beide metingen en een voorgeschiedenis van met HTG in verband gebrachte AP binnen 15 maanden voor de screening om in het onderzoek te worden opgenomen.

Patiënten die aan alle geschiktheidscriteria voldoen, worden gerandomiseerd en ontvangen hun eerste dosis van het aan hen toegewezen onderzoeksmiddel op dag 1. De daaropvolgende doses worden ongeveer om de 4 weken (Q4W) toegediend tijdens de 52 weken durende DBTP. Deze periode wordt gevolgd door een follow-upperiode van 48 weken waarin geen onderzoeksmiddel wordt toegediend. De werkzaamheid wordt beoordeeld door het aantal patiënten met ten minste 1 onafhankelijk beoordeelde positieve AP-episode te meten gedurende 52 weken behandeling met evinacumab versus placebo. Voor dit onderzoek worden deze episodes beoordeeld door een onafhankelijke commissie, overeenkomstig de klinische normen voor het diagnosticeren van AP. De werkzaamheid wordt ook beoordeeld door een klinische laboratoriumevaluatie van het lipidengehalte op vooraf bepaalde momenten tijdens het onderzoek. De veiligheid wordt gedurende het onderzoek beoordeeld door de frequentie en

ernst van bijwerkingen te vergelijken tussen de groep die evinacumab ontvangt en de groep die een placebo ontvangt. Daarnaast worden ook afwijkende laboratoriumresultaten, de resultaten van elektrocardiogrammen (Ecg's), antigeenemiddelantilichamen (ADA's) en neutraliserende antilichamen (NAb) beoordeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Study Drug: Evinacumab Dose/Route/Schedule: 20 mg/kg administered intravenously (IV) over a 1-hour infusion Q4W, ± 4 days Placebo: Matching placebo Route/Schedule: Intravenous infusion Q4W (± 4 days)

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie 3.3 van het protocol voor de beoordeling van voordelen/risico's.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, NY 10591
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)

Een patiënt moet voldoen aan de volgende criteria om in aanmerking te komen voor inclusie in het onderzoek:

1. Volwassene van 18 tot 80 jaar oud zonder FCS ten gevolge van functieverliesmutatie
2. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van 1 met HTG in verband gebrachte AP episode binnen 24 maanden voorafgaand aan de screening (kan door de onderzoeksarts worden vastgesteld; hoeft niet door de onafhankelijke beoordelingscommissie te worden bevestigd).
3. Een TG-gehalte in het serum van > 880 mg/dL (10 mmol/l) in nuchtere toestand op 2 tijdstippen tijdens de screeningsperiode die minstens 2 dagen uit elkaar liggen. De triglyceridenmeting kan één keer worden herhaald voor waarden > 500 mg/dl (5.6 mmol/l), maar < 880 mg/dL (10 mmol/l)
OF
Nuchtere serum-TG-waarde > 500 mg/dL (5,6 mmol/L) bepaald tijdens de screeningsperiode bij patiënten met een voorgeschiedenis van 2 of meer HTG-geassocieerde AP-episodes binnen 24 maanden na screening
OF
Nuchtere serum-TG-waarde > 500 mg/dL (5,6 mmol/L) bepaald tijdens de screeningsperiode en een gedocumenteerde nuchtere serum-TG-waarde > 1000 mg/dL (11,3 mmol/L) en een voorgeschiedenis van 1 of meer HTG-geassocieerde AP aflevering(en) binnen 24 maanden na screening.
4. Stabiele dosis lipidenverlagende therapie (≥ 8 weken) en bereidheid om een stabiel regime aan te houden gedurende het onderzoek
5. Body Mass Index tussen ≥ 18.0 en ≤ 45.0 kg/m²
6. Naleving van een stabiel eetpatroon en sportregime bij de screening en bereidheid om dit eetpatroon te blijven aanhouden tot aan het einde van het onderzoek
7. Bereid en in staat bezoeken aan het ziekenhuis af te leggen en onderzoeksprocedures te ondergaan
8. Geïnformeerde toestemming verlenen; ondertekening door de onderzoeksdeelnemer of zijn of haar wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger
9. In staat om vragenlijsten in het kader van het onderzoek te begrijpen en in te vullen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patiënt die voldoet aan een of meer van de volgende criteria, wordt uitgesloten van het onderzoek:

1. Ziekenhuisopname voor AP binnen 4 weken voorafgaand aan de screening
2. Bekende genetische FCS gedefinieerd als homozygote of samengestelde heterozygote LoF-mutaties in LPL, zoals gedocumenteerd op basis van een eerder genotyperesultaat of bepaald op basis van FCS-genotypering bij de screening (zie rubriek 9.2.7).
3. Symptomatische galsteenziekte binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening. Incidentele en/of asymptomatische galstenen zijn toegestaan. Patiënten met symptomatische galsteenziekte in de voorgaande 6 maanden die > 3 maanden voorafgaand aan de screening een cholecystectomie hebben ondergaan, zijn toegelaten.
4. Gebruik van medicatie of nutraceutica waarvan bekend is dat deze serumlipiden kunnen wijzigen en die niet gedurende ten minste 8 weken deel hebben uitgemaakt van een stabiel therapeutisch regime, en er geen plannen zijn om dit regime tijdens het onderzoek te wijzigen
5. Aanwezigheid van een klinisch significante endocriene ziekte die niet onder controle is en waarvan bekend is dat deze de serumlipiden beïnvloedt, waaronder, maar niet beperkt tot:
 - a. Een recente diagnose (binnen 3 maanden) van diabetes op basis van medische voorgeschiedenis, waaronder een geglycosyleerd-hemoglobinegehalte (HbA1c) bij de screening van > 6.5% zonder eerdere voorgeschiedenis van diabetes
 - b. Diabetes met HbA1c > 10.0%
 - c. Schilddklierziekte met schildklierstimulerend hormoon (TSH) < de ondergrens van de normaalwaarde (LLN) of > 1.5x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
 - d. Schildkliervervangingstherapie die niet gedurende minstens 12 weken stabiel is.

Opmerking: Voor laboratoriumwaarden is 1 herhalingsmeting toegestaan. Andere laboratoriumwaarden die aan de inclusie-/exclusiecriteria voldoen, hoeven niet te worden herhaald.

6. Gebruik van oestrogeen- of testosterontherapie, tenzij het regime gedurende de voorgaande 6 weken stabiel is geweest en er geen plannen zijn om het regime in de loop van het onderzoek te wijzigen
7. Klinisch significante afwijkingen die tijdens de screening zijn vastgesteld en die, naar het oordeel van de onderzoeker of een subonderzoeker, een veilige voltooiing van het onderzoek of een beperkte beoordeling van de eindpunten in de weg zouden staan; bijv. belangrijke systemische ziekten, patiënten met een korte levensverwachting of patiënten die door de onderzoeker of een subonderzoeker om welke reden dan ook ongeschikt worden geacht voor dit onderzoek, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:
 - a. Wordt niet in staat geacht aan specifieke protocolvereisten, zoals geplande bezoeken, te voldoen

- b. Wordt niet in staat geacht injecties te verdragen, volgens de patiënt of de onderzoeker
 - c. Maakt deel uit van een kwetsbare bevolkingsgroep, zoals mensen die in een instelling verblijven
 - d. Aanwezigheid van andere omstandigheden (bijv. geografisch of sociaal), feitelijk of verwacht, die volgens de onderzoeker de deelname van de patiënt aan het onderzoek voor de duur van het onderzoek zouden kunnen beperken of begrenzen
8. Laboratoriumbevindingen (omdat verwacht wordt dat patiënten met deze bevindingen, die ongeacht de behandelingstoewijzing een grotere kans hebben op bijwerkingen in de lever, spieren of nieren zeldzaam zullen zijn, zijn zij mogelijk niet gelijkmatig verdeeld over de behandelingsgroepen en kunnen zij dus de veiligheidsanalyse verstoren):
- a. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1.73 m² volgens de onderzoeksvergelijking MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) met 4 variabelen
 - b. Alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $> 3 \times$ ULN bij de screening
 - c. Creatinefosfokinase (CPK) $> 3 \times$ ULN bij de screening

Opmerking: Voor alle laboratoriumwaarden is 1 herhalingsmeting toegestaan.

9. Systolische bloeddruk > 160 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg bij het screeningsbezoek of bij de randomisatie (1 herhaling is toegestaan). De ongelijke verdeling van deze patiënten over de behandelingsgroepen zou de veiligheidsanalyse kunnen verstoren.

10. Voorgeschiedenis van hartfalen (Klasse III-IV van de New York Heart Association [NYHA]) binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening. De ongelijke verdeling van deze patiënten over de behandelingsgroepen zou de veiligheidsanalyse kunnen verstoren.

11. Een voorgeschiedenis van myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris waarvoor de patiënt opgenomen is geweest in het ziekenhuis, aorto-coronaire bypassoperatie (CABG), percutane coronaire interventies (PCI), onbeheerste hartritmestoornissen, chirurgie of stentplaatsing in de A. carotis, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), revascularisatie van de A. carotis, een endovasculaire procedure of een chirurgische ingreep vanwege perifere vaatziekte binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening. De ongelijke verdeling van deze patiënten over de behandelingsgroepen zou de veiligheidsanalyse kunnen verstoren.

12. Belangwekkende comorbiditeit met inbegrip van, maar niet beperkt tot, een cardiale, renale, neurologische, endocriene, hepatische, metabole of lymfatische aandoening die zou kunnen leiden tot negatieve beïnvloeding van de deelname van de patiënt aan het onderzoek

13. Een voorgeschiedenis van kanker in de voorgaande 5 jaar, behalve voldoende behandeld(e) basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of baarmoederhalskanker in situ

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-03-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Evkeeza
Generieke naam:	Evinacumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2021-000437-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04863014
CCMO	NL78035.100.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-02-2023

Datum resultaten gemeld: 17-11-2023

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

21-09-2023