

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek ter beoordeling van de invloed van aanvullende LDL-cholesterolverlaging op ernstige cardiovasculaire voorvallen indien Evolocumab (AMG 145) wordt gebruikt in combinatie met statinebehandeling bij patiënten met klinisch evidente cardiovasculaire ziekte

Gepubliceerd: 24-12-2015 Laatste bijgewerkt: 15-02-2024

Primair: Het effect van de behandeling met AMG 145 te evalueren, in vergelijking met placebo, op het risico voor cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, herseninfarct, hospitalisatie wegens instabiele angina pectoris, of coronaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53167

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG145-20110118 FOURIER

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Metabolistestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

dyslipidemie, verhoogd cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG145, dyslipidemie, hart- en vaatziekten, placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, hospitalisatie wegens

instabiele angina pectoris, herseninfarct of coronaire revascularisatie, welke

als eerst plaatsvindt.

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot cardiovasculair overlijden, myocardi infarct, herseninfarct, welke

eerder plaatsvindt

- Tijd tot overlijden door welke oorzaak dan ook

- Tijd tot eerste ziekenhuisopname voor verslechtering van hartfalen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AMG145 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-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 op het risico van cardiovasculaire events te beoordelen van een SC toediening van AMG 145 elke 2 en elke 4 weken, in vergelijking met placebo, bij patiënten met klinisch evidente hart- en vaatziekten.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het effect van de behandeling met AMG 145 te evalueren, in vergelijking met placebo, op het risico voor cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, herseninfarct, hospitalisatie wegens instabiele angina pectoris, of coronaire revascularisatie, hetgeen het eerste plaatsvindt, bij patiënten met klinisch evidente hart-en vaatziekten.

Secundair:

Om het effect van de behandeling met AMG 145 te evalueren, in vergelijking met placebo, bij patiënten met klinisch evidente hart-en vaatziekten op het risico voor:

- cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of herseninfarct
- dood door welke oorzaak dan ook
- Cardiovasculair overlijden of ziekenhuisopname voor verslechtering van hart falen, welke het eerste voorkomt
- Ischemische of fataal of niet fatale beroerte of TIA welke het eerste voorkomt

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen en placebocontrole. Eindpunt gedreven.

Achtergrondtherapie is atorvastatine, opgetitreerd tot een maximale stabiele dosis van 80 mg.

Randomisatie (1:1):

- AMG145 (2 of 4 wekelijks, patiënt mag gedurende de studie kiezen)

- placebo (2 of 4 wekelijks, patiënt mag gedurende de studie kiezen)

Screeningperiode van max. 12 weken. Behandelperiode max 56 maanden.

Onafhankelijke DSMB

Ca 27500 patiënten.

De studie eindigt wanneer ten minste 1630 personen een secundair eindpunt hebben bereikt van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of een herseninfarct.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling van AMG145 of placebo (beide eens per 2 of 4 weken).

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Maximale studieduur max 5 jaar, max 24 bezoeken. Max 16 keer nuchter komen. Duur ca. 2-3 uur voor screening, vervolgbezoeken max. 1 uur.

3 SC injecties van 2 ml (placebo) tijdens screening.

Elke 2 weken 1 SC injectie van 2 ml of elke 4 weken 3 SC injecties van 2 ml gedurende maximaal vijf jaar.

Lichamelijk onderzoek 2x.

Bloedonderzoek max 15 x, 20-30 ml per keer, extra bloedafnames bij verhoogd hepatitis C infectie risico (max 72,5 ml extra).

Zwangerschapstest (indien relevant) max 12 x (bij screening, randomisatie en daarna elke 24 weken)

Urineonderzoek max 6 x (bij screening en daarna elke 48 weken)

ECG 2x

Dieetadviezen.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061

Breda 4800DH

NL

Wetenschappelijk

Amgen

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Chile, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hong Kong, Hungary, Iceland, India, Ireland, Israel, Italy, Japan, Korea (the Republic of), Latvia, Lithuania, Malaysia, Mexico, Netherlands, New Zealand, Norway, Philippines, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Slovakia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan (Province of China), Turkey, Ukraine, United Kingdom, United States of America

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

* 40 tot * 85 jaar

geschiedenis van klinisch evidente hart-en vaatziekten zoals aangegeven door een recent (binnen 5 jaar) hartinfarct of een niet bloedige herseninfarct of symptomatische perifeer vaatleiden enkel-brachialis index [ABI] < 0,85 of perifere arteriële revascularisatie procedure of amputatie als gevolg van atherosclerotische ziekte) ;

medisch geschiedenis van diabetes type 2 of, indien niet diabetes, een van de volgende: leeftijd * 65 jaar op het moment van randomisatie (en *85 bij het tekenen van het informed consent), bovenstaand event uiterlijk binnen 6 maanden na de op dit moment dagelijks roken van sigaretten, geschiedenis van symptomatische perifere vasculaire aandoeningen, of * 2 extra risicofactoren, zoals beschreven in het studieprotocol.

Bovendien, na * 4 weken een stabiele maximale verdraagbare dosis van lipide stabilisatie therapie, LDL-C * 70 mg / dL (* 1,8 mmol / L) of niet HDL-C * 100 mg / dl (> 2,6 mg / dl).

Nuchtere triglyceriden * 400 mg / dL (4,5 mmol / L).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

New York Heart Failure Association (NYHA) klasse III of IV of laatst bekende linker ventrikel ejectiefractie <30%, ongecontroleerde of recidiverende ventriculaire tachycardie
systolische bloeddruk (SBD)> 180 mmHg of diastolische bloeddruk (DBP)> 110 mmHg;
schildklier stimulerend hormoon <1,0 keer de ondergrens van normaalwaarde (LLN) of> 1,5 keer de bovengrens van normaalwaarde (ULN), geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <20 ml/min/1.73m², aspartaat aminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT)> 2x ULN, creatine kinase (CK)> 5x ULN
orgaantransplantatie van belangrijke organen (bijvoorbeeld long, lever, hart, het beenmerg);
persoonlijke of familie geschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
ernstige gelijktijdige niet-cardiovasculaire aandoeningen waarvan wordt verwacht dat de levensduur minder dan 3 jaar is
bekende voorgeschiedenis van hemorragische beroerte;
grote actieve infectie of grote hematologische, nier-, stofwisselings-, maag-of endocriene stoornissen;
het gebruik van cholesterylester transfer protein (CETP) inhibitie behandelingen binnen 12 maanden voorafgaand aan randomisatie;
het gebruik van PCSK9 remming voor het onderzoek anders dan de behandeling met AMG 145.
De volgende lipidenverlagende therapieën zijn uitgesloten gedurende 6 weken voorafgaand aan de screening en tijdens de duur van de studie: recept lipide-regulering van andere drugs dan statines en ezetimibe (bijv. gal-zuur sequestering harsen, fibraten en derivaten), niacine (> 200 mg eenmaal daags), en de rode gist rijst.
Zwangerschap, inadequate contraceptie, borstvoeding

Onderzoekopzet

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: 21-05-2013
Aantal proefpersonen: 998
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Evolocumab (AMG 145)
Generieke naam: Evolocumab (AMG 145)
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: placebo
Generieke naam: placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-11-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-01-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2016
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	2012-001398-97
ClinicalTrials.gov	NCT01764633
CCMO	NL40997.060.12