

Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met als doel het onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van Lapaquistat Acetaat 50 mg in vergelijking met placebo in patiënten met hypercholesterolemie, met een optionele open-label extensie.

Gepubliceerd: 28-08-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het hoofddoel van de studie is om de effectiviteit van lapaquistate acetaat 50 mg in vergelijking met placebo nader te bepalen gedurende een periode van 12 weken. Deze periode wordt gevolgd door een optionele open-label extensie fase van 48 weken om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lipidenmetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31031

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAK-475-306 studie voor hypercholesterolemie, met open-label extensie

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

hypercholesterolemie, verhoogd cholesterol

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: effectiviteit, hypercholesterolemie, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire effectiviteitvariabele voor deze studie is het nuchtere plasma

LDL-C

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire effectiviteitvariabelen zijn andere lipide parameters, waaronder

Totaal cholesterol (TC)

Apolipoproteïne B

Triglyceriden

HDL-cholesterol (HDL-C)

Apolipoproteïne A1

VLDL-C

Non-HDL-C (TC * HDL-C)

LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, Apo B/Apo A1 ratios

Anders:

hs-CRP

Het percentage van de patiënten die LDL-C waarden bereiken <160 mg/dL (4.1 mmol/L), <130 mg/dL (3.37 mmol/L) and <100 mg/dL (2.59 mmol/L) op week 12 (of einde van de behandeling) gedurende de dubbel blinde fase zal worden geëvalueerd.

Veiligheidsvariabelen

De veiligheidstest bevatten de volgende variabelen:

AEs

Veiligheids labtests

Lichamelijk onderzoek

Vitale functies

12 kanaals ECG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks veranderingen in levensstijl en de aanwezigheid van werkzame lipide-verlagende middelen zijn hart-en vaataandoeningen nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in West-Europa en Noord-Amerka.

Therapeutische richtlijnen met betrekking tot het beheersen van lipide gehalten worden internationaal steeds strikter en men wordt zich steeds meer bewust van het belang van bijpassend gebruik van lipide verlagende therapiën in patiëntenpopulaties met verschillende cardiovasculaire risico's. Daarnaast zijn er patiënten die statine intolerant zijn.

Hierdoor bestaat er nog steeds behoefte aan nieuwe, effectieve lipide verlagende therapiën. Lapaquistat acetaat is een nieuw lipide verlagend middel dat de cholesterol synthese remt op een andere manier dan statines. Uit fase 2/3 studies is gebleken dat 50 mg lapaquistat acetaat LDL-cholesterol significant verlaagt en dat het daarnaast goed verdragen wordt. Daarom kan dit onderzoeksmedicijn wellicht voorzien in deze behoefte.

Doel van het onderzoek

3 - Een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met als doel het onderzoek naar de eff ... 4-05-2025

Het hoofddoel van de studie is om de effectiviteit van lapaquistat acetaat 50 mg in vergelijking met placebo nader te bepalen gedurende een periode van 12 weken. Deze periode wordt gevolgd door een optionele open-label extensie fase van 48 weken om de veiligheid en lipide variabelen over een langere periode te bestuderen.

Onderzoeksopzet

Zie figuur 6 a en b van het protocol

Dubbel blinde fase:

De studie bestaat uit een screening visite (V1) om de geschiktheid van de patiënt te bepalen, gevolgd door een run-in period van 6 weken waarin de proefpersonen een cholesterol arm dieet volgen. Als aan het eind van de run-in period de lipide waarden van de proefpersoon, gemeten tijdens visite 2 en 3, naar de tevredenheid onder controle zijn, zoals beschreven in de inclusie criteria, zal de proefpersoon terugkeren voor de randomisatie visite (V4).

Na randomisatie beginnen de proefpersonen aan de 12 weken durende, dubbelblinde, behandelingsfase. Gedurende deze periode krijgen de patiënten of wel 50 mg lapaquistat acetaat of wel placebo éénmaal daags. 75% van de proefpersonen zullen actieve behandeling krijgen en 25% placebo.

Voor de dubbelblinde studie zal de proefpersonen gevraagd worden om maximaal 9 maal de kliniek te bezoeken (8 maal wanneer V3.1 niet nodig is), waaronder het screenings bezoek (V1) de bezoeken tijdens de run-in period (V2, 3 en 3.1 indien nodig), de randomisatie visite (V4), visites 5-7 (week 2, 4, 8 van de behandelperiode en visite 8 aan het einde van de behandelperiode (week 12) of bij vroegtijdige beëindiging uit de studie. De proefpersonen zullen 14 dagen na de laatste dosering per telefoon nog gevraagd worden naar eventuele gezondheidsproblemen.

Open label extensie fase

Alle proefpersonen die het dubbelblinde gedeelte van de studie afmaken en die de behandeling voort willen zetten, worden geïnccludeerd in de open label extensie fase van 48 weken. Alle proefpersonen die deelnemen aan deze fase zullen actieve behandeling ontvangen. Voor proefpersonen die doorgaan met de open-label extensie zal de visite aan het eind van de dubbelblinde fase (V8) ook de eerste visite van de extensie zijn. Daarnaast zullen de proefpersonen de kliniek bezoeken voor V9-14 (week 14, 16, 20, 24, 36 en 48 na het starten van de behandeling) en V15 aan het einde van de extensie periode of bij vroegtijdige terugtrekking uit de studie. De proefpersonen zullen 14 dagen na de laatste dosering per telefoon nog gevraagd worden naar eventuele gezondheidsproblemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de dubbelblinde fase worden patiënten gedurende 12 weken éénmaal daags behandeld met lapaquistat acetaat 50 mg ofwel placebo. 75% ontvangt actieve behandeling en 25%

placebo. In de open label extensie fase ontvangen alle deelnemende patiënten actieve behandeling gedurende 48 weken

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De patiënt zal de kliniek maximaal 17 maal bezoeken gedurende de studie (maximaal 9 maal als the patiënt niet doorgaat in de extensie studie).

Tijdens de studie zal de patiënt een therapeutisch lifestyle dieet (TLC) moeten volgen, of een vergelijkbaar cholesterol-arm dieet.

Tijdens visite 1-15 zal bloed en urine worden verzameld voor veiligheids labtests, lipide tests en een zwangerschapstest (indien van toepassing).

Daarnaast worden de vitale functie gemeten en het gewicht bepaald en wordt dieetbegeleiding gegeven.

Tijdens visite 1 (screening), 4 (randomisatie), 8 (einde van dubbelblinde studie/ begin van extensie) en 15 (einde van de extensie studie) wordt een lichamelijk onderzoek en een 12-kanaals ECG gedaan naast de hierboven beschreven procedures.

In het geval dat de patiënt niet doorgaat in de open-label fase zal bezoek 8 het laatste bezoek aan de kliniek zijn.

Risico*s

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd gedurende klinsiche studie met lapaquistat acetaat omvatten: vermoeidheid, hoofdpijn, dyspepsie (indigestie), buikpijn, misselijkheid, duizeligheid, diarree, keelpijn, slapeloosheid, rugpijn, spierkrampen, griepachtige symptomen, slaperigheid en lusteloosheid. Deze bijwerkingen waren allemaal mild tot matig.

Lipide verlagende medicijnen zoals lapaquistate acetate kunnen een effect hebben op de lens van het oog en de testes. Echter, in voltooide studies, waarbij lapaquistat acetaat aan mensen werd toegediend, is geen duidelijk bewijs gevonden voor beschadigingen aan het oog of de testes. Een studie naar het effect van lapaquistat acetaat bij 2 jaar gebruik is bijna voltooid. De resultaten van deze studie zijn regelmatig bekeken door een veiligheidscommissie en tot nu toe mocht de studie steeds worden voortgezet. Een klinische studie naar het effect van lapaquistat acetaat op de testes is voltooid en hierin zijn bij geen van de deelnemende mannen veranderingen gevonden in het sperma of de hormonen.

Daarnaast is er een heel klein risico that lapaquistat acetaat of andere lipide verlagende medicijnen in een klein percentage van de patiënten spierontstekingen veroorzaken of een uitwerking hebben op de lever.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

Arundel Great court, 2 Arundel Street
London, WC2R 3DA
United Kingdom

Wetenschappelijk

Takeda

Arundel Great court, 2 Arundel Street
London, WC2R 3DA
United Kingdom

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 De proefpersoon is een man of vrouw van tenminste 18 jaar oud; 2 Een vruchtbare vrouw die seksueel actief is stemt toe een adequate vorm van anticonceptie te gebruiken vanaf de screening gedurende de hele studie, tot 30 dagen na de laatste dosering. Onvruchtbare vrouwen worden gedefinieerd als zijnde chirurgisch gesteriliseerd (verwijdering van baarmoeder of eierstokken, of afgebonden eileiders) of post menopausaal (gedefinieerd als tenminste 2 jaar na de laatste regelmatige menstruatie). Acceptabele methoden voor contraceptie zijn beschreven in in section 9.1.10 van het protocol. ; 3 De proefpersoon is in

staat de eisen die het protocol stelt te begrijpen en zich hieraan te houden;4 De proefpersoon of diens wettelijke vertegenwoordiger geeft schriftelijk toestemming voorafgaand aan het begin van enige studie procedures.;5 Voorafgaand aan de randomisatie dient de proefpersoon een gemiddelde LDL-C waarde te hebben ≤ 130 mg/dL (3.36 mmol/L) en ≤ 190 mg/dL (4.92 mmol/L) gemeten in 2 opeenvolgende monsters (die minstens 1 week na elkaar zijn genomen). Het verschil tussen de 2 afzonderlijke LDL-C waarden mag niet meer dan 15% van de hoogste waarde bedragen. ;6 Voorafgaand aan de randomisatie dient de proefpersoon een gemiddelde TG waarde te hebben < 400 mg/dL (4.52 mmol/L) gemeten in 2 opeenvolgende monsters (die minstens 1 week na elkaar zijn genomen). De gemeten waarden in de samples moet ≤ 450 mg/dL (5.08 mmol/L) zijn. ;7 De proefpersoon is bereid zich aan een gestandaardiseerd dieet te houden (TLC of vergelijkbaar).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1 De proefpersoon heeft een ALT of AST waarde > 2 maal de upper limit of normal (ULN), gemeten tijdens screening (zoals in het V1 bloedmonster). Als een herhaalttest ≤ 2 maal ULN uitwijst, neem dan contact op met de medical monitor om inclusie te overwegen. Zie sectie 9.3.1.;2 De proefpersoon heeft een serum creatinine waarde > 133 mmol/L (> 1.5 mg/dL) gemeten tijdens screening (zoals in het V1 bloedmonster).;3 De proefpersoon heeft een CK waarde > 3 maal de upper limit of normal (ULN), gemeten tijdens screening (zoals in het V1 bloedmonster). Als een herhaalttest ≤ 3 maal de ULN uitwijst neem dan contact op met de medical monitor om inclusie te overwegen. Zie sectie 9.3.1.;4 De proefpersoon heeft een actieve leveraandoening of geelzucht;5 De proefpersoon fibraten gebruikt gedurende 42 dagen voorafgaand aan visite 1 of enige lipide-verlagende behandeling gedurende 30 days voorafgaand aan screening (V1). (Zie verboden medicatie, section 7.3). ;6 De proefpersoon heeft kanker gehad en is voorafgaand aan de eerste dosering minder dan 5 jaar in remissie Dit criterium geldt niet voor proefpersonen met basaalcel of graad 1 plaveiselcel carcinoom van de huid.

7 De proefpersoon heeft een endocriene aandoening, zoals het syndroom van Cushing, hyperthyreoïdie, of niet voldoende behandelde hypothyreoïdie die het lipide metabolisme beïnvloedt. Proefpersonen met hypothyreoïdie die geschikte vervangingstherapie krijgen (gedefinieerd als stabiele schildklierhormoon vervanging tenminste 3 maanden voorafgaand aan de screening en TSH waarden ≤ 1.5 maal ULN) zijn geschikt voor deelname. ;8 De proefpersoon is bekend met een myocard infarct, angina pectoris, onstabiele angina, TIAs, beroerte, aandoening aan perifere vaten, aneurysma van de aorta in de buik, dotterbehandeling, chirurgie aan kransslagader of perifere vaten (bypass operatie), of met meerdere risicofactoren die samen een 10-jaars risico voor hart en vaatzieken opleveren $> 20\%$ gebaseerd op de Framingham score. ;9 De proefpersoon heeft een positieve hepatitis B antigen test of hepatitis C antilichaam test, bepaald op basis van medische voorgeschiedenis en/of zoals verteld door de proefpersoon. ;10 De proefpersoon is HIV positief of gebruikt antiretrovirale middelen, zoals bepaald op basis van medische voorgeschiedenis en/of zoals verteld door de proefpersoon;11 De proefpersoon is niet in staat of niet bereid te stoppen met het gebruik van verboden medicatie of door te gaan met een vaste dosis van de *stabiele dosis* medicaties (zie excluded medications and concomitant

medications).;12 De proefpersoon heeft een onderzoeksmedicijn gekregen binnen 30 dagen voorafgaand aan screening, (voor medicatie met een lange halfwaardetijd; binnen een periode van minder dan 5 maal deze halfwaardetijd) of heeft deelgenomen aan een onderzoeksstudie. ;13 De proefpersoon heeft lapaquistat acetaat gekregen in een eerdere klinische studie of als behandeling. ;14 De proefpersoon is bekend met een klinisch significante voedselallergie, waardoor hij/zij zich niet aan het speciale dieet kan houden.;15 Het is bekend dat de proefpersoon een heterozygote of homozygote familiale hypercholesterolemie heeft of een type III hyperlipoproteïnemie (familiaire dysbetalipoproteïnemie). ;16 De proefpersoon heeft fibromyalgie, myopathie, rhabdomyolyse of onverklaarbare spierpijn. ;17 De proefpersoon heeft ongecontroleerde hypertensie (gedefinieerd als een diastolische bloeddruk in rust >100 mmHg en/of systolische bloeddruk in rust >160 mmHg) tijdens screening;18 De proefpersoon heeft een chronische inflammatoire darmziekte of een andere aandoening met verminderde absorptie, heeft een maag by-pass of andere chirurgische ingreep ondergaan om gewicht te verliezen.;19 De proefpersoon is, naar mening van de onderzoeker, niet bereid of niet in staat zich aan het protocol en de geplande afspraken te houden. ;20 De proefpersoon is niet in staat om gesproken of geschreven engels, of een andere taal waarvoor een gecertificeerde vertaling voorhanden is, te begrijpen.;21 De proefpersoon heeft een verleden van drugsmisbruik (gedefinieerd als ongeoorloofd drugsgebruik) overmatig alcoholgebruik (gedefinieerd als regelmatige dagelijkse consumptie van meer dan 3 alcoholische drankjes voor mannen en 2 voor vrouwen) in de afgelopen 2 jaar. ;22 De proefpersoon heeft diabetes type 1 of 2;23 De proefpersoon is een medewerker van het onderzoekscentrum, of is een direct familielid (zoals echtgenoot, ouder, kind, broer/zus) van een medewerker van het onderzoekscentrum die betrokken is bij het uitvoeren van deze studie. ;24 Voor vrouwen: de proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2007
Aantal proefpersonen:	71
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not applicable
Generieke naam:	lapaquistat acetaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2008
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
EudraCT	EUCTR2007-001489-34-NL
CCMO	NL17957.018.07
Ander register	nummer nog niet bekend