

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrum fase-4-studie met parallel groepen naar colesevelam als aanvullende behandeling bij patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 22-06-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Deze studie wordt met de volgende doelstellingen uitgevoerd bij patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH):1. Het beoordelen van de werkzaamheid van colesevelam als aanvulling op een stabiel regime van maximaal verdraagbare doseringen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31385

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRIPLE

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

familiaire hypercholesterolemie, Verhoogde LDL cholesterol niveau

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme

Overige ondersteuning: Sponsor - Genzyme Europe B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colesevelam, Familiaire Hypercholesterolemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Relatieve reductie van LDL cholesterol in Week 6 vergelijken met Baseline.

Het verschil tussen colesevam en placebo. Definitie van Baseline is LDL cholesterol niveau gemeten rond Dag 1 bezoek.

Secundaire uitkomstmaten

Relatieve reductie van HDL cholesterol, totaal cholesterol, ApoA1, ApoB, ApoB/ApoA1 verhouding en triglyceriden tussen Baseline en Week 6 en Week 12. Het verschil tussen colesevam en placebo. Veranderingen in fasting glucose, HbA1c niveau en hsCRP in Week 6 en Week 12. Het percentage van patiënten onder hun doel voor LDL cholesterol van 2,5 mmol/L (100 mg/dL) in Week 6 en Week 12. Het percentage van patiënten met relatieve verlaging van hun LDL cholesterol in Week 6 en in Week 12 in vergelijking met Baseline minimaal 15%. Relatieve verlaging van LDL cholesterol in Week 12 tegenover Baseline en het verschil tussen colesevam en placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde,

multicentrum fase-4-studie met parallel groepen naar colesevelam dat als aanvullende behandeling wordt verstrekt aan patiënten met FH bij wie het LDL-cholesterolgehalte nog steeds boven de streefwaarde ligt, ondanks een stabiel regime van maximaal verdraagbare doseringen van statine en ezetimibe (voor primaire ofwel secundaire preventie).

Bij deelnemende patiënten is FH vastgesteld, gediagnosticeerd op basis van een gedocumenteerde mutatie van de LDL-receptor ofwel een combinatie van verschillende klinische, diagnostische gegevens zoals beschreven door Aalst-Cohen (van Aalst-Cohen, 2006, Eur Heart J), gebaseerd op een combinatie van criteria vastgelegd in het Verenigd Koninkrijk (registratiecriteria van Simon Broome), Nederland (criteria van het Netwerk van Nederlandse Lipidenpoliklinieken) en de Verenigde Staten (MEDPED-criteria). Patiënten worden beschouwd als zijnde in screening nadat ze het toestemmingsformulier hebben ondertekend. De screening omvat een voorbereidingsperiode (*run-in*) van 4 weken ter beoordeling van het lipidenverlagende effect van de behandeling met een combinatie van statine en ezetimide, die de patiënt sinds ten minste 3 maanden volgt. Patiënten worden gescreend en nadat is vastgesteld dat ze in aanmerking komen voor deelname komen ze na een voorbereidingsperiode van 4 weken terug naar de studielocatie voor een bezoek op basis niveau (baseline). Als tijdens dit bezoek op basis niveau blijkt dat het LDL cholesterolgehalte niet meer dan 10% afwijkt van de waarde die werd vastgesteld bij de screening worden patiënten tijdens het randomisatiebezoek gerandomiseerd en wordt met de dagelijkse behandeling met colesevelam of placebo begonnen. Als tijdens de screening en het bezoek op basis niveau is gebleken dat patiënten voldoen aan de deelnamecriteria van de studie worden ze gerandomiseerd en ontvangen ze colesevelam of placebo in een verhouding van 1:1 (d.w.z. 40 patiënten per groep). Hierbij wordt gebruikgemaakt van een centrale randomisatieprocedure en vindt per locatie een stratificatie plaats.

Het studiegeneesmiddel bestaat uit een dagelijkse dosis van 6 tabletten colesevelam (625 mg per tablet) of gelijk uitzijnde placebotabletten die tijdens maaltijden moeten worden ingenomen.

Doseringsgroep Studiebehandeling Totale dagelijkse dosis Totaal aantal patiënten

1 colesevelam 6 tabletten van elk 625 mg 40

2 placebo 6 placebotabletten 40

Totaal 80

In week 6 (± 1 week) en week 12 (± 1 week) na het randomisatiebezoek komen de patiënten terug naar de studielocatie voor onderzoek. Na een geblindeerde behandeling van 12 weken volgen alle patiënten gedurende 40 weken een open behandeling met colesevelam. Gedurende de open nabehandelingsperiode bezoeken de patiënten de studielocatie in week 18, 26 en 52. Elke patiënt kan maximaal 13 maanden aan de studie deelnemen, inclusief een screening en voorbereidingsperiode van 4 weken, een geblindeerde behandelingsperiode van 3 maanden en een open nabehandeling van 9 maanden. Tijdens de vastgelegde studiebezoeken worden veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd. Nadelige/ongewenste voorvallen (AE*s) en gelijktijdige medicatie worden tijdens

de gehele studie voortdurend gecontroleerd en geregistreerd. Gegevens over in welke behandelingsgroep elke patiënt is ingedeeld blijven afgeschermd totdat de laatste patiënt de geblindeerde behandelingsperiode van 3 maanden heeft afgerond en de database met de gegevens over deze 3 maanden is gesloten.

Doel van het onderzoek

Deze studie wordt met de volgende doelstellingen uitgevoerd bij patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH):

1. Het beoordelen van de werkzaamheid van colesevelam als aanvulling op een stabiel regime van maximaal verdraagbare doseringen van statine en ezetimibe ter verdere verlaging van het LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol). De werkzaamheid wordt beoordeeld aan de hand van aanvullende procentuele verlaging en het onder de streefwaarde brengen van het LDL cholesterolgehalte.
2. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van colesevelam dat als aanvulling op een stabiel regime van maximaal verdraagbare doseringen van statine en ezetimibe wordt ingenomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrum fase-4-studie met parallel groepen naar colesevelam dat als aanvullende behandeling wordt verstrekt aan patiënten met FH bij wie het LDL-cholesterolgehalte nog steeds boven de streefwaarde ligt, ondanks een stabiel regime van maximaal verdraagbare doseringen van statine en ezetimibe (voor primaire ofwel secundaire preventie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een groep ontvangt 6 tabletten/dag Colesevelam en een groep ontvangt 6 tabletten /dag placebo gedurende 12 weken dit is dubbelblind

Inschatting van belasting en risico

Minimaal belasting en risico

Contactpersonen

Publiek

Genzyme

Gooimeer 10

1411 DD Naarden
Nederland

Wetenschappelijk

Genzyme

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nederland

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. Patiënten moeten een man of een vrouw zijn in de leeftijd van 18 t/m 75 jaar
2. Bij patiënten moet de diagnose Familiaire Hypercholesterolemie (FH) zijn gesteld op basis van ofwel:
 - a. aanwezigheid van een gedocumenteerde mutatie van de LDL-receptor, ofwel
 - b. voorgeschiedenis van een onbehandeld LDL-cholesterolgehalte boven het 95ste percentiel voor geslacht en leeftijd in combinatie met ten minste een van de onderstaande constatering:
- i. Aanwezigheid van typische pees-xanthomen bij de patiënt of een direct familielid
 - ii. Een LDL-cholesterolgehalte boven het 95ste percentiel voor leeftijd en geslacht bij een direct familielid
 - iii. Aangetoonde coronaire vaatziekte bij de patiënt of een direct familielid jonger dan 60 jaar
3. Patiënten moeten zijn geweest op noodzakelijke veranderingen in hun levensstijl en moeten deze gedurende meer dan 6 maanden voorafgaand aan de screening daadwerkelijk hebben gevolgd
4. Patiënten moeten gedurende ten minste 3 achtereenvolgende maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek een stabiel, lipidenverlagend behandelingsregime hebben gevolgd

bestaande uit een maximaal verdraagbare combinatie van een statine met ezetimibe en hun LDL-cholesterolgehalte moet nog steeds boven de streefwaarde van 2,5 mmol/l (100 mg/dl) liggen

5. Patiënten moeten bereid zijn zich strikt aan de protocoleisen te houden en deze bereidheid bevestigen door middel van ondertekening van het toestemmingsformulier

6. Patiënten moeten geen moeite hebben met het slikken van ten minste 3 placebotabletten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten van wie bekend is dat zij allergisch zijn voor een van de bestanddelen van colesevelam, de placebo of enig ander geneesmiddel zoals statine of ezetimibe dat moet worden ingenomen om aan deze studie te kunnen deelnemen

2. Patiënten met een darm- of galblaasobstructie

3. Patiënten met aandoeningen die secundaire hypercholesterolemie kunnen veroorzaken, zoals hypothyroïdie, nefrotisch syndroom (gedefinieerd als proteïnurie > 2 g/l), dysproteïnemie, obstructieve leveraandoening, overige farmacologische therapieën, alcoholisme

4. Patiënten met een triglyceridegehalte van > 3,4 mmol/l

5. Patiënten met dysfagie, een slikstoornis, ernstige gastro-intestinale motiliteitsstoornis, inflammatoire darmziekte, of patiënten die een zware operatie aan het maag darmkanaal hebben ondergaan

6. Patiënten die LDL-afereze hebben ondergaan binnen 1 jaar voor de screening of moeten ondergaan

7. Patiënten met een actieve leveraandoening of aanhoudend verhoogde transaminasen waarvoor geen verklaring is gevonden

8. Patiënten die fenofibraten of gelijktijdig cholestyramine gebruiken aangezien deze middelen van invloed zijn op het oppervlak onder de curve (AUC of Area Under the Curve) van ezetimibe

9. Patiënten met slecht gereguleerde diabetes (d.w.z. geglycoliseerd hemoglobine (HbA1c) > 9% bij screening)

10. Patiënten met klinisch significante, abnormale hematologische, renale of overige laboratoriumparameters die naar het oordeel van de onderzoeker het gevolg zouden kunnen zijn van een onderliggende maligniteit of systemische infectie

11. Patiënten die een harttransplantatie hebben ondergaan, gelijktijdig congestief hartfalen (klasse 3 of 4 volgens de classificatie van de NYHA (New York Heart Association)), levensbedreigende ventriculaire aritmieën, onstabiele angina, myocard infarct 6 maanden voor het screening of patiënten die hemodialyse ondergaan of aan een actieve ziekte lijden en die mogelijk niet gezond genoeg zijn om met succes aan alle protocoleisen te kunnen voldoen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2007
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cholestagel
Generieke naam:	Colesevelam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2009
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	EUCTR2007-000582-37-NL
CCMO	NL16666.018.07