

Een fase III, multicenter, dubbelblinde, crossover-studie ter beoordeling van de lipidemodificerende werkzaamheid en veiligheid van 1 g/10 mg Extended-Release nicotinezuur/laropirant/simvastatine combinatietabletten bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie

Gepubliceerd: 07-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primaire doelstelling¹. Het beoordelen van de LDL-C-verlagende effecten van ERN/LRPT/SIM 2 g/20 mg vergeleken met ERN/LRPT 2 g gelijktijdig toegediend met simvastatine 20 mg. Hypothese: ERN/LRPT/SIM 2 g/20 mg is equivalent aan ERN/LRPT 2 g gelijktijdig...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36032

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK-143

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie

Aandoening

primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Scharp & Dohme BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatie tabletten, Hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, Werkzaamheid en veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wat de primaire hypothese betreft zal ERN/LRPT/SIM 2g/20 mg equivalent aan ERN/LRPT 2g gelijktijdig toegediend met simvastatine 20 mg worden beschouwd als het 95% betrouwbaarheidsinterval in verlaging van LDL-C voor het verschil tussen deze behandelingen binnen het interval (-4%, 4%) ligt.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire hypothese betreffende equivalentie in het verhogen van HDL-C wordt getest met een gelijkaardige ANOVA-analyse (zoals hierboven beschreven) toegepast op de procentuele verandering in HDL-C vanaf baseline tot het einde van de 8 wekende durende behandelingsperiode. De equivalentie van ERN/LRPT/SIM 2g/20 mg en ERN/LRPT 2 g gelijktijdig toegediend met SIM 20 mg in het verhogen van HDL-C wordt aangetoond als het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil tussen de respectievelijke behandelingen in procentuele verandering

van HDL-C vanaf baseline binnen $\pm 4\%$ ligt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een vaste dosis-combinatietablet met Extended-Release niacine/laropirant (ERN/LRPT) is goedgekeurd om op de markt te worden gebracht in de Europese Unie (TREDAPTIVE*) en een aantal andere landen verspreid over de wereld. ERN/LRPT is een vaste dosis-combinatietablet die ERN 1 g en LRPT 20 mg bevat (aangeduid als MK-0524A of ERN/LRPT 1 g).

Ten behoeve van het gemak en de compliantie van de patiënt wordt een vaste dosis-tablet met ERN/LRPT 1 g en simvastatine ontwikkeld die wordt aangeduid als MK-0524B of ER niacine/laropirant/simvastatine. Dit protocol beoordeelt de lipideveranderende werkzaamheid van een tablet die ER niacine 1 g, laropirant 20 mg en simvastatine 10 mg bevat en die wordt aangeduid als ERN/LRPT/SIM 1 g/10 mg.

De primaire doelstelling van protocol 143 is het aantonen van een klinisch gelijkwaardige lipideveranderende werkzaamheid van MK-0524B 2 g/20 mg (2 tabletten met ERN/LRPT/SIM 1 g/10 mg) versus gelijktijdig toegediende MK-0524A 2 g (2 tabletten met ERN/LRPT 1 g) + simvastatine 20 mg (2 tabletten met SIM 10 mg) bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

1. Het beoordelen van de LDL-C-verlagende effecten van ERN/LRPT/SIM 2 g/20 mg vergeleken met ERN/LRPT 2 g gelijktijdig toegediend met simvastatine 20 mg.

Hypothese:

ERN/LRPT/SIM 2 g/20 mg is equivalent aan ERN/LRPT 2 g gelijktijdig toegediend met simvastatine 20 mg in het verlagen van LDL-C.

Opmerking:

Voor de primaire hypothese betreffende LDL-C is het criterium voor bio-equivalentie dat het 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) van het verschil in procentuele verandering vanaf baseline tussen de twee behandelingen binnen $\pm 4\%$ dient te liggen.

Secundaire doelstellingen

1. Het beoordelen van de HDL-C-verhogende effecten van ERN/LRPT/SIM 2 g/20 mg vergeleken met ERN/LRPT 2 g gelijktijdig toegediend met simvastatine 20 mg.

Hypothese:

ERN/LRPT/SIM 2 g/20 mg is equivalent aan ERN/LRPT 2 g gelijktijdig toegediend met simvastatine 20 mg in het verhogen van HDL-C.

Opmerking:

Voor de secundaire hypothese betreffende HDL-C is het criterium voor

bio-equivalentie dat het 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) van het verschil in procentuele verandering vanaf baseline tussen de twee behandelingen binnen $\pm 4\%$ dient te liggen.

2. Het beoordelen van de verdraagbaarheid van ERN/LRPT/SIM.

Tertiaire doelstellingen

1. Het bepalen van de verschillen in procentuele verandering van LDL-C vanaf baseline tussen ERN/LRPT/SIM 1 g/10 mg en ERN/LRPT 1 g gelijktijdig toegediend met 10 mg simvastatine, respectievelijk, gedurende 4 weken.

2. Het bepalen van de verschillen in procentuele verandering van HDL-C vanaf baseline tussen ERN/LRPT/SIM 1 g/10 mg en ERN/LRPT 1 g gelijktijdig toegediend met 10 mg simvastatine, respectievelijk, gedurende 4 weken.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, cross-overonderzoek bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie.

Ongeveer 1268 patiënten >18- <85 jaar oud met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1.

Geschikte patiënten moeten bij bezoek voldoen aan de volgende criteria, gebaseerd op de NCEP-ATP-III-richtlijnen:

1. Hoog-risicopatiënten die momenteel NIET behandeld worden met lipidemodificerende therapie (LMT) en LDL-C ≤ 190 mg/dl ($\leq 4,91$ mmol/l).

2. Patiënten ZONDER hoog risico en LDL-C ≤ 240 mg/dl ($\leq 6,21$ mmol/l).

Patiënten die worden behandeld met simvastatine 40 mg of een andere LMT-dosis die gelijk aan of hoger dan simvastatine 40 mg is, komen niet voor deelname aan het onderzoek in aanmerking.

Patiënten bij wie uitwassing van LMT waaronder niacine, statine of fibraat plaatsvindt, moeten een plasma TG-concentratie < 500 mg/dl (5,65 mmol/l) hebben bij bezoek 2, en patiënten die niet worden behandeld met LMT of die worden behandeld met andere LMT dan niacine, statine of fibraat moeten een TG-concentratie < 600 mg/dl ($< 6,77$ mmol/l) hebben bij bezoek 2.

Patiënten die behandeld worden met lipidemodificerende therapie (LMT) beginnen met LMT-uitwassing in week -10 of -8 bij het pre-screeningbezoek/bezoek 1 (8 weken bij uitwassing van fibraten/6 weken bij uitwassing van andere LMT) gevolgd door een 2 weken durende placebo-aanlooperperiode bij bezoek 2 (week -2). Patiënten die niet met LMT worden behandeld ondergaan pre-screening bij bezoek 1 (week -4), gevolgd door een 2 weken durende placebo-aanlooperperiode bij bezoek 2 (week -2).

Geschikte patiënten worden bij bezoek 3 (dag 1) via randomisatie in een van de volgende twee behandelingsgroepen ingedeeld:

Group 1: ERN/LRPT/SIM 1g/10 mg + placebo (week 0-4) gevolgd door ERN/LRPT/SIM 1g/10 mg tablet x 2 + placebo x 2 (week 5-12) en vervolgens ERN/LRPT 1 g tablet x 2 + placebo (week 13-20).

Group 2: ERN/LRPT 1 g + SIM 10 mg (week 0-4) gevolgd door ERN/LRPT 1g tablet x 2 SIM 10 mg tablet x 2 (week 5-12) en vervolgens ERN/LRPT/SIM 1 g/10 mg tablet x 2 + placebo (week 13-20).

Na 4 weken behandeling worden tijdens bezoek 4 (week 4) bij beide

behandelingsgroepen de behandelingsdosissen van ERN/LRPT en SIM voor 8 bijkomende weken verhoogd (week 5-12).

Vanaf bezoek 6 (week 12) stappen patiënten in de groep met de combinatiebehandeling ERN/LRPT/SIM 2g/20 mg over op de corresponderende gelijktijdige behandeling met ERN/LRPT 2 g + SIM 20 mg en stappen patiënten in de groep met gelijktijdige behandeling over op de corresponderende combinatiebehandeling met ERN/LRPT/SIM.

Er vinden in totaal 8 bezoeken plaats die na 14 dagen worden gevolgd door een opvolgingstelefoontje om te controleren of er sprake is geweest van ernstige ongewenste voorvallen. Daarnaast wordt met patiënten die vroegtijdig stoppen contact opgenomen op de datum van hun geplande laatste bezoek om te controleren of er sprake is geweest van ernstige cardiovasculaire ongewenste voorvallen of overlijden.

Daarnaast wordt met patiënten die vroegtijdig stoppen contact opgenomen op de datum van hun geplande laatste bezoek om te controleren of er sprake is geweest van ernstige cardiovasculaire ongewenste voorvallen of overlijden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DOSERING/TOEDIENINGSVORM EN -WIJZE EN DOSERINGSREGIME Alle bij deze studie gebruikte studiemedicatie worden verstrekt door de sponsor. Tabletten met ERN/LRPT/SIM 1 g/10 mg en tabletten met ERN/LRPT 1 g zullen er hetzelfde uitzien. > De ERN/LRPT/SIM-combinatie zal worden geleverd in flesje A als tabletten met 1 g/10 mg. > ERN/LRPT zal worden geleverd in flesje A als tabletten met 1 g. > SIM zal worden geleverd in flesje B als tabletten met 10 mg. > De placebotablet in flesje A zal er hetzelfde uitzien als ERN/LRPT/SIM of ERN/LRPT (verstrekt bij bezoek 2). > De placebotablet in flesje B zal er hetzelfde uitzien als SIM 10 mg. Alle patiënten nemen de studietherapie oraal met voedsel in, >s avonds of vóór het slapengaan. Placebo-aanlooperperiode: Vanaf bezoek 2 (week -2) nemen alle patiënten gedurende 2 weken dagelijks 1 tablet uit elk flesje (flesje A en B) in. Behandelingsperiode I (week 0-4): Vanaf de dag van bezoek 3 nemen alle patiënten gedurende 4 weken dagelijks 1 tablet uit elk flesje (flesje A en B) in. Behandelingsperiode II (week 5-12): Vanaf de dag van bezoek 4 nemen patiënten gedurende 8 weken dagelijks 2 tabletten uit elk flesje (flesje A en B) in. Overstap op andere behandeling: Patiënten stappen bij bezoek 6 over op andere behandeling en gaan door met die behandeling gedurende de rest van de studie (week 13-20): > Patiënten die tijdens week 0-12 met de combinatie ERN/LRPT/SIM worden behandeld, stappen over op de gelijktijdige behandeling met ERN/LRPT + SIM > Patiënten die tijdens week 0-12 gelijktijdig met ERN/LRPT + SIM worden behandeld, stappen over op de behandeling met de combinatie ERN/LRPT/SIM Behandelingsperiode III (week 13-20): Vanaf de dag van bezoek 6 blijven patiënten gedurende de rest van de studie (8 weken) dagelijks 2 tabletten uit elk flesje (flesjes A en B) gebruiken. Zie tabel 2-1 "Treatment Groups" in het protocol op pagina 23

Inschatting van belasting en risico

De patiënt loopt het risico op bijwerkingen van ER niacin/laropirant:and Simvastatin (zie Bijlage 1: Risico's en bijwerkingen van het ICF/PIF pagina 11

-12). Verwacht wordt dat de risico's tijdens de behandeling met tabletten met ERN/LRPT/SIM gelijk zullen zijn als de risico's tijdens de controle behandeling.

De belasting voor de patienten betreft de visites (8 visites van elke ongeveer 3 kwartier). Tijdens de visites zal de patient belast worden met:

- Interview medische voorgeschiedenis
- Lichamelijk onderzoek (visite 3 en 8)
- Electrocardiogram(ECG) (visite 3)
- Urine en serum test (alleen voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen) (elke visite)
- Bloedafname (elke visite)

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

2000 Galloping Hill Road , Mailstop K15-2-2310
NJ 07033 Kenilworth
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

2000 Galloping Hill Road , Mailstop K15-2-2310
NJ 07033 Kenilworth
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of vrouwen ≥ 18 en ≤ 85 jaar oud op de dag van ondertekening patiënt informatiebrief
2. Een vrouwelijke patiënt moet voldoen aan EEN van de volgende criteria:
 - a. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen gaan akkoord om zich seksueel te onthouden of om twee aanvaardbare anticonceptiemethodes te gebruiken (of deze door de partner te laten gebruiken) tijdens de gehele duur van de studie. Aanvaardbare anticonceptiemethodes zijn: spiraaltje, pessarium met zaaddodend middel, condoom, vasectomie, niet-cyclische hormonale anticonceptie en contraceptieve spons (met zaaddodend middel).
3. De patiënt heeft een voorgeschiedenis betreffende primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie.
4. De patiënt beantwoord aan één van de volgende criteria bij bezoek 2: Patiënt met hoog risico (CHD of CHD risico equivalent gebaseerd op NCEP ATP III richtlijnen) EN heeft LDL-C ≤ 190 mg/dL (≤ 4.91 mmol/L). Patiënt heeft geen hoog risico (gebaseerd op NCEP ATP III richtlijnen) EN heeft LDL-C ≤ 240 mg/dL (≤ 6.21 mmol/L).
5. De patiënt beantwoord aan één van de volgende triglyceride (TG) criteria bij bezoek 2:
 - a. Patiënten aan niacin, statin, of fibrate hebben TG < 500 mg/dL (< 5.65 mmol/L).
 - b. Patiënten niet aan een LMT of aan een ander LMT dan niacin, statin, of fibrate hebben TG < 600 mg/dL (< 6.77 mmol/L).
6. De patiënt begrijpt de studieprocedures, studiegerelateerde risico's en stemt vrijwillig in met deelname via een schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt drinkt meer dan 3 alcoholische dranken per dag of meer dan 14 alcoholische dranken per week.
2. De patiënt heeft de volgende exclusie waarden van het centrale lab. Creatinine klaring (eGFR) < 30 mL/min (0.50 mL/s) ALT (SGPT) $> 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) AST (SGOT) $> 1.5 \times$ ULN CK $> 2 \times$ ULN
3. De patiënt heeft een hoog risico (CHD of CHD risico equivalent gebaseerd op NCEP ATP III) EN worden behandeld met een LMT bij visite 1. Nota: Patiënten met een hoog risico en niet behandelde met een LMT zijn geschikt.
4. De patiënt gebruiken simvastatin 40 mg, of een andere LMT dosis die een gelijkwaardig of groter LDLC verlagend effect heeft dan simvastatin 40 mg.
5. Patiënt met Type 1 of Type 2 diabetes mellitus en:
 - de patiënt volgt een statin therapie
 - de diabetes mellitus is slecht onder controle bij de patiënt ($HbA1C > 8\%$)
 - is recent gediagnosticeerd (binnen 3 maanden van visite 1)

-heeft recent herhaaldelijk hypoglycemia ervaren of onstabiele glucose waarden en nemen nieuwe of recent aangepaste anti-diabetische farmacotherapie (met de uitzondering van $\leq \pm 10$ eenheden van insuline) binnen 3 maanden van visite 1.

6. Patiënten die recent zijn gestart, of tijdens de studie van plan zijn om te starten met zeer intensieve lichaamsbeweging of met het volgen van een agressief dieet. Bijvoorbeeld: de patiënt is meer dan 5% van zijn lichaamsgewicht afgevallen of aangekomen in de 3 maanden voor de randomisatie.

7. De patiënt heeft een endocriene of metabole ziekte die slecht onder controle is en waarvan bekend is dat deze serum lipiden of lipide-eiwitten beïnvloed (dwz secundaire oorzaken van hyperlipidemie zoals een hyper- of hypothyroïdisme).

Hyperthyroïdisme wordt gedefinieerd als een TSH lager dan de benedengrens van de centrale lab normaal waarde (<0.30 mIU/ml).

Nota: Voor patiënten die een schildklier hormoon vervangingstherapie krijgen ten tijde van de screening is er geen TSH benedengrens voor inclusie. De patiënt moet een stabiele dosis schildklierhormoon therapie gebruiken gedurende ≥ 6 weken voor de randomisatie visite.

Hypothyroïdisme wordt gedefinieerd als een TSH hoger dan de bovengrens van de centrale lab normaal waarde (>6.0 mIU/ml).

8. Patiënten met een nefrotisch syndroom of een klinisch significante nierziekte.

9. Patiënten met chronisch hartfalen zoals beschreven door de New York Heart Association (NYHA) Classes III or IV, ongecontroleerde/onstabiele hartritme stoornissen of een slecht gecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >160 mm Hg of systolische >100 mm Hg).

Nota: De anti-hypertensie medicatie van de patiënt kan bijgesteld worden tijdens de screeningsperiode en bloeddruk bepalingen kunnen herhaald worden tijdens vervolg visites voor de randomisatie.

10. De patiënt heeft een actieve maagzweer ziekte $\leq$ maanden voor visite 1.

11. De patiënt heeft een jichtaanval gehad in de periode van een jaar voor visite 1 en gebruikt geen medicatie om de jicht onder controle te houden.

12. De patiënt heeft in het verleden overgevoelig of allergisch gereageerd op niacine, simvastatine, niacine/loropirant of op een ander niacine-bevattend product.

13. De patiënt heeft in het verleden een hartinfarct, herseninfarct, coronaire bypass operatie of andere revascularisatie procedure, onstabiele angina of angioplastie gehad in de 3 maanden voorafgaand aan visite 1.

14. De patiënt heeft een arteriële bloeding.

15. De patiënt heeft in het verleden een ileum bypass, maag bypass of een andere significante conditie gehad die geassocieerd wordt met malabsorptie of snel gewichtsverlies in de periode van 18 maanden voor visite 1.

16. De patiënt heeft een actieve of chronische galblaas- of lever ziekte.

17. De patiënt krijgt niacine >50 mg/dag, galzoutbindende harsen, HMG-CoA reductase remmers, ezetimibe, cholestetien en andere rode gist rijst producten in de periode van 6 weken of bij gebruik van fibraten 8 weken voor de randomisatie visite (visite 3).

18. Patiënten worden behandeld met een wisselende dosis warfarine of de INR waarden zijn niet stabiel in de periode van 6 weken voor visite 1.;In het protocol treft u de volledige lijst aan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2011
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nicotinezuur/Laropirant/Simvastatine
Generieke naam:	Nicotinezuur/Laropirant/Simvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SIM
Generieke naam:	Simvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TREDAPTIVE [®]
Generieke naam:	nicotinezuur/laropirant
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2011
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2011-001007-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01335997
CCMO	NL37038.060.11