

Een Wereldwijde, Multicentra, Dubbelblinde, Gerandomiseerde, Parallele, Placebo-Gecontroleerde 12 Weken Studie om de Effectiviteit en Veiligheid van Niacin/Laropiprant met Gereguleerde Afgifte (ER) te Evalueren Wanneer Deze Toegevoegd Wordt aan Huidige Lipide-Veranderende Therapie Bij Patienten met Primaire Hypercholesterolemie of Gemengde Dyslipidemie

Gepubliceerd: 20-06-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

De effectiviteit en veiligheid van Niacin/Laropiprant gereguleerde afgifte (ER) te evalueren wanneer deze toegevoegd wordt aan huidige lipide-veranderende therapie bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36069

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK0524A-133

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Hypercholesterolemie, verhoogde cholesterolwaarde

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Sponsor is Merck & Co.;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemengde Dyslipidemie, Niacine/Laropirant, Placebo, Primaire Hypercholesterolemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bij patienten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie en stabiele Lipid Modificerende Therapie (LMT) en met verhoogde LDL-C: Evalueren van de effectiviteit van ER niacin/LRPT 2g relatief t.o.v. placebo op plasma LDL-C in Week 12 van de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Bij patienten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie met een stabiele LMT en met verhoogde LDL-C:

1) Evalueren van de effectiviteit van ERN/LRPT 2g relatief t.o.v. placebo op plasma concentraties LDL-C:HDL-C, HDL-C, TG, non-HDL-C, Apo B, ApoB:ApoA-I, TC:HDL-C, Lp(a), Apo A-I en TC in Week 12 van de behandeling.

2) Evalueren van de effectiviteit van ERN/LRPT 2g relatief t.o.v. placebo op plasma concentraties LDL-C:HDL-C, HDL-C, TG, non-HDL-C, Apo B, ApoB:ApoA-I, TC:HDL-C, Lp(a), Apo A-I en TC bij de volgende 5 LMT subgroepen in Week 12 van de behandeling:

- a) De LMT subgroep van patienten die alleen simvastatine nemen
- b) De LMT subgroep van patienten die de ezetimibe/simvastatine combinatietablet nemen
- c) De LMT subgroep van patienten die alleen rosuvastatine nemen
- d) De LMT subgroep van patienten die alleen atorvastatine nemen
- e) De LMT subgroep van patienten die simvastatine, rosuvastatine of atorvastatine gecombineerd of samen toegediend met ezetimibe nemen
- f) Subgroep van patienten met een lage baseline HDL-C per NCEP ATP III [<40 mg/dL (mannen), <50 mg/dL (vrouwen)]
- g) Subgroep van patienten met een lage baseline HDL-C per ESC [<40 mg/dL (mannen), <45 mg/dL (vrouwen)] richtlijn
- h) Subgroep van patienten met het metabolisch syndroom (inclusief patienten met diabetes)
- i) Subgroep van patienten met het metabolisch syndroom (exclusief patienten met diabetes)

3) Evalueren van de effectiviteit van ERN/LRPT 2g relatief t.o.v. placebo op plasma concentraties LDL-C:HDL-C, HDL-C, TG, non-HDL-C, Apo B, ApoB:ApoA-I, TC:HDL-C, Lp(a), Apo A-I en TC bij de volgende andere 4 sleutel subgroepen in Week 12 van de behandeling:

a) Patienten met gecombineerd (heel hoog/hoog) CHD risico per NCEP ATP III

b) Patienten met heel hoog CHD risico per NCEP ATP III

c) Patienten met een hoog CHD risico per NCEP ATP III

d) Patienten met een gemiddeld CHD risico per NCEP ATP III

4) Onderzoeken van:

a) Het aantal patienten dat NCEP ATP III LDL-C doel-niveaus bereiken na

toevoeging van ERN/LPRT 2g relatief t.o.v. placebo in Week 12 van de behandeling

b) Het aantal patienten dat ESC LDL-C doel-niveaus bereiken na toevoeging van

ERN/LPRT 2g relatief t.o.v. placebo in Week 12 van de behandeling

5) Evalueren van de effectiviteit van ERN/LRPT 1g relatief t.o.v. placebo op

plasma concentraties LDL-C:HDL-C, HDL-C, TG, non-HDL-C, Apo B, ApoB:ApoA-I,

TC:HDL-C, Lp(a), Apo A-I en TC bij alle patienten in Week 4 van de behandeling

6) Evalueren van de lipiden effectiviteit van ERN/LRPT 2g relatief t.o.v.

placebo op plasma concentraties LDL-C:HDL-C, HDL-C, TG, non-HDL-C, Apo B,

ApoB:ApoA-I, TC:HDL-C, Lp(a), Apo A-I en TC bij subgroepen gedefinieerd naar

leeftijd, geslacht, ras, regio, CV-risico status, diabetes status, metabolisch

syndroom status (inclusief en exclusief patienten met diabetes), hyperlipidemie

type, laag/anders baseline HDL-C (per NCEP ATP III en gescheiden per ESC) en

baseline LDL-C, HDL-C en TG niveaus in Week 12 van de behandeling

7) Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ERN/LRPT 2g gedurende 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LDL-C is goed gedocumenteerd als een risico factor om een cardiovasculaire ziekte te ontwikkelen, en een lineaire relatie bestaat tussen reductie van LDL-C en reductie van cardiovasculair risico. Hierbij komt dat epidemiologische en klinische studies suggereren dat lage HDL-C niveaus en hoge triglyceride niveaus ook positief geassocieerd worden met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. Statinen zijn de gouden standaardtherapie om LDL-C te verlagen; echter, een significant aantal met statinen behandelde patienten blijft een risico lopen. Combinatie therapie om LDL-C alsook andere potentiële atherogene lipide parameters te beïnvloeden, zou kunnen resulteren in een verhoogd gunstig klinisch effect, meer dan met statine therapie alleen. In gecontroleerde studies worden slechts 30% van CV's voorkomen door statine monotherapie. Niacine is het meest effectieve, goedgekeurde middel om HDL-C te verhogen en is ook effectief in het verlagen van LDL-C en triglyceride. Een groot obstakel om niacine optimaal te benutten zijn de opvliegers die door de meeste patienten ervaren worden. Vervelende neveneffecten, zoals blozen van het gezicht en de romp werden gerapporteerd bij meer dan 90% van patient en die niacine ontvingen, zelfs bij een veel voorgeschreven dosis van 500 mg t.i.d. Echter, om een effect op lipiden te hebben is minimaal (slechts) een dosis nodig van 1 g/dag met het grootste waargenomen effect op lipiden bij een dosis van 2 g/dag. Dus, een middel dat vermindering van niacine-veroorzaakte opvliegers kan bewerkstelligen, zal zorgen voor meer gebruik van niacine bij de behandeling van lipide stoornissen en dosering op therapeutische niveaus mogelijk kunnen maken binnen een kortere tijd na begin van de therapie. De mogelijkheid snel naar therapeutische doses te gaan zal waarschijnlijk de acceptatie van niacine bij de behandeling van lipide abnormaliteiten verbeteren en meer patienten in staat stellen het beoogde doel te bereiken.

Doel van het onderzoek

De effectiviteit en veiligheid van Niacin/Laropirant gereguleerde afgifte (ER) te evalueren wanneer deze toegevoegd wordt aan huidige lipide-veranderende therapie bij patienten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie.

Onderzoeksopzet

Multicentra, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd.

Studieduur per patient is 19 weken. Hierin zit de 2-weken post-studie opvolgperiode en screeningperiode. Opvolging wordt gedaan per telefoon. Er zijn 6 Visites met een bezoek en een telefonische Visite.

Een minimum van 306 patienten wordt gerandomiseerd naar de volgende LMT groepen: simvastatine monotherapie, atorvastatine monotherapie, rosuvastatine monotherapie en ezetimibe/simvastatine combinatieherapie (zelfde pil). Ook een maximum van 200 patienten die ezetimibe samen nemen met ofwel simvastatine, of atorvastatine of rosuvastatine worden gerandomiseerd.

Patienten die tenminste 6 weken voor Visite 1 op een stabiele dosis LMT zitten zoals in het protocol gespecificeerd, mogen voor Visite 1 / Week -5 binnenkomen om gescreend te worden en om laboratorium monsters af te laten nemen voor screening (TSH, FSH, HbA1c) en Framingham risico score berekening. LMT Stabilisatie en placebo run-in begint op Visite 1 / Week -5.

De centrale lab LDL-C en TG waarden verkregen op Visite 1 worden gebruikt om te bepalen of de patient waarschijnlijk aan de lipiden-criteria voldoet om op Visite 2 / Week -1 geschikt te zijn voor de studie. Patienten die naar Visite 2 gaan ontvangen eenzijdig-geblindeerde placebo.

De centrale lab waarden verkregen op Visite 2 worden gebruikt om te bepalen of the patient voldoet aan de lipiden- en andere lab criteria (ALT, AST, CK, eGFR) nodig voor Randomisatie. Voor Randomisatie (Visite 3) wordt een baseline glycemische status voor alle patienten vastgesteld.

Op Visite 3 / Dag 1 worden geschikte patienten gerandomiseerd naar een van de 2 geblindeerde behandelingsgroepen in een 1:1 ratio: ERN/LRPT of placebo, gestratificeerd volgens Lipide Modificerende Therapie (LMT) via IVRS. Patienten in Groep 1 ontvangen 1g ERN/LRPT voor 4 weken. Na 4 weken (Visite 4) van geblindeerde behandeling gaat deze groep door naar ERN/LRPT 2g en blijft deze groep voor de rest van de studie (nog eens 8 weken) op deze behandeling. Patienten in Groep 2 ontvangen 1 placebo tablet dagelijks en gaan naar 2 tabletten dagelijks na 4 weken (Visite 4) voor de rest van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op Visite 3 / Dag 1 worden geschikte patienten gerandomiseerd naar een van de 2 geblindeerde behandelingsgroepen in een 1:1 ratio: ERN/LRPT of placebo, gestratificeerd volgens Lipide Modificerende Therapie (LMT) via IVRS. Patienten in Groep 1 ontvangen 1g ERN/LRPT voor 4 weken. Na 4 weken (Visite 4) van geblindeerde behandeling gaat deze groep door naar ERN/LRPT 2g en blijft deze groep voor de rest van de studie (nog eens 8 weken) op deze behandeling. Patienten in Groep 2 ontvangen 1 placebo tablet dagelijks en gaan naar 2 tabletten dagelijks na 4 weken (Visite 4) voor de rest van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Een kleine verhoging van het serum glucose (FSG) in nuchtere toestand is een verwacht effect van niacine therapie bij sommige patienten. Deze verhoging zou van voorbijgaande aard kunnen zijn.

Door niacine veroorzaakte opvliegers (NIF) kunnen voorkomen bij patienten die het te onderzoeken medicijn nemen. Patienten dienen geïnstrueerd te worden geen alcoholische dranken te nuttigen rond de tijd van dosering, omdat alcohol de opvliegers kan doen intensiveren.

Aan het begin van Visite 1, moeten patienten aangemoedigd worden om de lokale dieet richtlijnen van een land of regio te volgen. Bij elke volgende studievizite, zullen patienten eraan herinnerd worden dit vol te houden gedurende de studie. Zie ook Appendix 6.3 van het studieprotocol voor het huidig aanbevolen NCEP TLC Dieet (van de NCEP ATP III Richtlijnen).

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

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

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

GCTM, K15-2310, 2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033
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)

- Patient heeft een verleden van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie
- Patient moet voldoen aan een van de volgende risico categorieën en corresponderende LDL-C criteria op Visite 2: Zeer hoog risico, Hoog risico of Gemiddeld risico (zie tabel op pagina 16 van het protocol)
- Patient is op een stabiele dosis van een van de volgende Lipide Veranderende Therapieën: Monotherapie: simvastatine of rosuvastatine of atorvastatine; Combinatietherapie: ezetimibe/simvastatine in dezelfde pil; Co-toediening Therapie: simvastatine of rosuvastatine of atorvastatine samen toegediend met ezetimibe
- Patient heeft TG-waarden $<500\text{mg/dL}$ ($<5,65\text{ mmol/L}$)
- Patient is mannelijk of vrouwelijk en ≥ 18 jaar op de dag van tekening van de toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient heeft een verboden Lipid Modifying Therapy binnen 6 weken van Visite 1
- Patient heeft een verandering in de dosis of het acceptabele type LMT ondergaan binnen 6 weken voor Visite 1
- Patient is zwanger, geeft borstvoeding, of verwacht te bevallen gedurende de studie inclusief de 14-dagen post-studie opvolgperiode
- Patient heeft een medische geschiedenis van kwaadaardigheid ≤ 5 jaar voor tekenen van de toestemmingsverklaring
- Patient heeft verboden medische condities gehad zoals: slecht ingestelde DiabetesType 1 of 2, een slecht gecontroleerde endocriene of metabolische ziekte, een nefrotisch syndroom of nierziekte, een actieve peptische ulcer (binnen 3 maanden van Visite 1), hartziekte, arteriele bloeding, leverziekte, malabsorptie etc.
- Patient gebruikt verboden co-medicatie, bv.: systemische steroïden of systemische anabole middelen, antioxidanten (bepaalde vitamines tegen bepaalde doses) of de patient is Chinees en gebruikt simvastatine 80mg.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2011
Aantal proefpersonen:	160
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ER Niacine/Laropirant
Generieke naam:	Tredaptive
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2012
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	EUCTR2010-021627-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01274559
CCMO	NL36288.018.11