

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek van 12 weken met parallelle groepen met pitavastine bij kinderen en jongeren met hoog-risico hyperlipidemie

Gepubliceerd: 09-02-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doel: het vergelijken van de effectiviteit van pitavastatine eenmaal daags 1 mg, eenmaal daags 2 mg en eenmaal daags 4 mg ten opzichte van placebo in het percentage verlaging van LDL-C (verandering gedurende 12 weken t.o.v baseline)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37577

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PASCAL 401 (KOWA)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

hyperlipidemie, hoog cholesterol

Aandoening

hyperlipidemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kowa Research Europe

Overige ondersteuning: KOWA Research Europe;Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hoog-risico, hyperlipidemie, kinderen, pitavastatine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van de LDL cholesterol , in percentage, na 12 weken behandeling ten opzichte van de waarde gemeten bij baseline.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering van de LDL cholesterol , in percentage, na 12 weken behandeling (bij week 4, week 8 en week 12)
- Het percentage patiënten die na 12 weken behandeling minimale LDL cholesterol waarden bereiken (130 mg/dL [3.4 mmol/L] en ideale LDL-cholesterol waarden bereiken (110 mg/dL [2.8 mmol/L])
- Verandering van de HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), TC, TG, apolipoproteïne A1 (Apo A1), en Apo B, in percentage, na 12 weken behandeling ten opzichte van de waarde gemeten bij baseline.
- Verandering in de TC:HDL-C ratio, non-HDL-C:HDL-C ratio, en Apo B:Apo A1 ratio vanaf baseline tot 12 weken behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verhoogd serum cholesterol, in het bijzonder low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), en de bijbehorende apolipoproteïne B (Apo B), vormen een risicofactor voor het ontstaan van coronaire hartziekte (CHZ). Het is duidelijk dat het atherosclerotische proces begint in de kindertijd.

Op basis van de gegevens bij volwassenen die een verminderde incidentie van coronaire hartziekte aantonen door een statine-geïnduceerde LDL-C-verlaging, wordt aanbevolen dat kinderen met een hoog risico voor de ontwikkeling van premature coronaire hartziekte de behandeling dient te starten tijdens de kindertijd.

De werkzaamheid en veiligheid van gegevens in de pediatrische populatie zijn niet zo uitgebreid als in de volwassen bevolking, maar het is aangetoond dat statines een effectieve optie zijn voor het beheer van hypercholesterolemie die ontstaat in de kindertijd.

Pitavastatine calcium (pitavastatine) is een synthetisch HMG-CoA reductase remmer

Pitavastatine is geïndiceerd als een aanvullende therapie bij dieet om totaal cholesterol (TC), LDL-C, triglyceriden (TG) en Apo B te verlagen en om high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) te verhogen.

Hoewel de veiligheid en werkzaamheid van pitavastatin goed zijn gedocumenteerd bij volwassenen, is het gebruik van dit medicijn niet onderzocht in een pediatrische populatie. Daarom is het doel van deze studie de veiligheid en werkzaamheid van pitavastatin te evalueren bij kinderen of adolescenten met hoog-risico hyperlipidemie.

De resultaten van dit onderzoek zijn een aanvulling op de bestaande kennis verkregen uit klinische studies van pitavastatin bij volwassenen en zal worden gebruikt om gebruik bij kinderen en adolescenten mogelijk te maken.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: het vergelijken van de effectiviteit van pitavastatine eenmaal daags 1 mg, eenmaal daags 2 mg en eenmaal daags 4 mg ten opzichte van placebo in het percentage verlaging van LDL-C (verandering gedurende 12 weken t.o.v baseline)

Secundaire doel:

- het vergelijken van de effectiviteit van pitavastatine eenmaal daags 1 mg, eenmaal daags 2 mg en eenmaal daags 4 mg in het percentage verlaging van secundaire lipideparameters (verandering gedurende 12 weken t.o.v baseline)
- PK parameters bepalen bij iedere dosering
- het vergelijken van de veiligheid van pitavastatine eenmaal daags 1 mg, eenmaal daags 2 mg en eenmaal daags 4 mg ten opzichte van placebo (gedurende 12

weken).

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen, bij kinderen en jongeren met een hoog-risico hyperlipidemie, met uitsluiting van patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Er zal een Data Monitoring Committee (DMC) worden ingesteld conform de EMEA-richtlijnen voor het toezicht op de veiligheid van de deelnemers aan het onderzoek .

Voor patiënten die lipiden verlagende middelen gebruiken is er wash-out periode van 5 weken.

Na de screeningsvisite (viste 1 of 2 afhankelijk van of er een wash-out periode nodig is) vindt de randomisatie visite plaats. Hierbij worden patiënten gerandomiseerd in de behandelingsgroepen pitavastatine 1 mg eenmaal daags, pitavastatine 2 mg eenmaal daags en placebo tot voldoende gegevens verzameld zijn op basis waarvan het DMC het verantwoord acht de dosisgroep pitavastatine 4 mg eenmaal daags (of placebo) open te stellen voor randomisatie. Binnen elke dosisgroep worden patiënten toegewezen aan pitavastatine en placebo in een verhouding van 3:1.

Patiënten worden in totaal 12 weken behandeld. Indien ze dit onderzoek afronden komen ze in aanmerking voor deelname aan een 52-weeken durend open-label verlengingsonderzoek (Onderzoek NK-104-4.02EU). In dit verlengingsonderzoek wordt de lange termijn tolerantie van pitavastatine onderzocht.

Er zullen 96 patiënten worden gerandomiseerd, waaronder 40 in Nederland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pitavastatin 1 mg QD (1mg pitavastatin tablet) of placebo gedurende 12 weken. OF Pitavastatin 2 mg QD (2 mg pitavastatin tablet) of placebo gedurende 12 weken OF Pitavastatin 4 mg QD (2 mg pitavastatin tablet gedurende 4 weken, 4 mg pitavastatin tablet gedurende 8 weken) of placebo gedurende 12 weken Dagelijks in de ochtend oraal innemen, met of zonder voedsel

Inschatting van belasting en risico

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen voor pitavastatine (zoals gemeld in de huidige versie van het Investigator's Brochure) zijn: hoofdpijn, duizeligheid, maag-darm stoornissen, myalgia, arthralgia, veranderingen in leverfunctietesten.

Tijdens het onderzoek zullen de patienten voor 6 visites naar het ziekenhuis moeten komen. Bij de visites zullen de volgende procedures worden gedaan:

- Check medische voorgeschiedenis (verbaal) (1x)
- Lichamelijk onderzoek (2x)
- ECG (2x)

- Vitale functies (incl. lengte en gewicht) (5x)
 - bloed afname
- Screening visite 1: 20.0 mL
- Visite 3: 20.0 mL (zonder bloedmonster voor een genetische test)
- Visite 4: 12.0 mL
- Visite 5: 12.0 mL (zonder PK)
- Visite 6: 20.0 mL (zonder PK)
- Totale afname volume: 84.0 mL
- Hier komt eventueel bij:
- 12.0 mL bij visite 2, alleen voor wash-out patienten
- 2 x 6.0 mL wanneer een monster voor een genetische test noodzakelijk is
- 2 x 3.0 mL voor een PK monster bij visite 5 OF 6
- 3.0 mL indien een plasma myoglobine monster noodzakelijk is
-
- urine monster (oa. voor een zwangerschapstest bij meisjes 6x, bij jongens 3x)
 - dieet / voedingspatroon uitvragen (6x)
 - inname studie medicatie: dagelijks gedurende 12 weken

Contactpersonen

Publiek

Kowa Research Europe

105 Wharfedale Road
Winnersh Triangle, RG41 5RB, Wokingham,
US

Wetenschappelijk

Kowa Research Europe

105 Wharfedale Road
Winnersh Triangle, RG41 5RB, Wokingham,
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijk of vrouwelijk in de leeftijd van 6 tot 17 jaar.
2. LDL-C-concentraties in nuchtere toestand ≤ 160 mg/dl (4,1 mmol/l, of ≤ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) als ze bepaalde aanvullende risicofactoren vertonen:
 - a. Mannelijk geslacht
 - b. Een familiale geschiedenis van premature cardiovasculaire aandoeningen, gedefinieerd als een myocard infarct voor de leeftijd van 50 jaar bij familieleden in de 2e lijn of voor de leeftijd van 60 jaar in de 1e lijn waarbij minstens een familielid (ouders of grootouders of broer/zus) aan de aandoening lijdt .
 - c. Aanwezigheid van laag HDL-C < 45 mg/dl of hoge triglyceriden(> 150 mg/dl)
 - d. hoog gehalte aan lipoproteïne(a) (Lp[a]) (> 75 nmol/L);
 - e. Aanwezigheid van diabetes mellitus type 2 als vastgesteld door de behandelende arts op basis van de huidige richtlijnen
 - f. Aanwezigheid van hypertensie gedefinieerd als systolische en diastolische waarden > 95 e percentiel voor leeftijd en lengte
3. Meisjes die post-menarche zijn mogen niet zwanger zijn, borstvoeding geven en moeten indien zij seksueel actief zijn een betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken
4. Minstens 8 weken een geschikt dieet volgen
5. Geen lipide verlagende middelen hebben gebruikt in de 5 week voorafgaande aan de screening of in de 4 weken vóór het bezoek waarbij de lipiden worden bepaald om het lipide inclusie criterium te checken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet in staat of onwillig om studiemedicatie te slikken
2. Triglyceridewaarden in nuchtere toestand > 400 mg/dl (4,5 mmol/l).
3. Homozygote familiale hypercholesterolemie
4. Andere secundaire oorzaken van hyperlipidemie (bijv.: hypothyreoïdie, HIV-infectie,

- systemische lupus erythematoses, orgaantransplantatie, eerdere maligniteit, nefrotisch syndroom, glycogeenstapelingsziekte)
5. Een voorgeschiedenis van statine intolerantie, of bijwerkingen bij gebruik van andere statines of overgevoeligheid voor bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel
 6. Noodzaak voor andere lipidenverlagende medicatie of behandelingen
 7. Aferese therapie
 8. Gebruik van niet toegestane co-medicatie
 9. Diabetes mellitus type 1
 10. Slecht gecontroleerde Diabetes mellitus type 2, gedefinieerd als haemoglobine A1c (HbA1c) >9.0% bij screening;
 11. Slechte nierfunctie, gedefinieerd als serum creatinine >2.0 mg/dL bij screening;
 12. Ongecontroleerde hypertensie
 13. Onbehandelde schildklierziekten
 14. Ernstig verminderde leverfunctie, actieve leveraandoening of persistente elevatie van de ALT of AST >3x ULN
 15. Actieve spierziekte of CK>3xULN
 16. Labwaarden bij screening, als bepaald door het centrale lab:
 - * HB<10 g/dL for jongens of <9 g/dL for meisjes of
 - * Alkaline phosphatase >2 x ULN, behorende bij de leeftijd van de deelnemer
 17. Enig andere abnormale labwaarden waardoor studiedeelnemers de patiëntveiligheid in gevaar zou kunnen brengen
 18. Een maligniteit gedurende de afgelopen 5 jaar
 19. Roken of een voorgeschiedenis van alcohol- en drugsmisbruik
 20. Ziekenhuisopname ongeacht welke reden, binnen 30 dagen voorafgaande aan de eerste inname van studiemedicatie
 21. Een grote operatie binnen 3 maanden voorafgaande aan de screening
 22. Elke medische aandoening die in de mening van de onderzoeker de evaluatie van de patiëntveiligheid in gevaar zou kunnen brengen en/of een significant veiligheidsrisico voor de patiënt zou kunnen bedekken
 23. Deelnemers aan een ander klinisch onderzoek met studiemedicatie, binnen 30 dagen vóór het tekenen van het ICF.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-04-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Livazo, Vezepra
Generieke naam:	pitavastatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2012
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2011-004964-32-NL
CCMO	NL39387.018.12

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-03-2013

Totaal aantal deelnemers: 40

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries