

Een fase 2 onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheidsdoseringsreeks van LY3015014 bij patiënten met primaire hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 25-06-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de gemiddelde percentageverandering van low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) van baseline tot week 16, gemeten via een bèta-kwantificering met LY3015014 vergeleken met placebo bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38601

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I5S-MC-EFJE (219-727)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

hoge bloedwaarden cholesterol, hypercholesterolemie

Aandoening

hypercholesterolaemia

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 2, primaire hypercholesterolemie, veiligheidsdoseringsreeks

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de gemiddelde percentageverandering van low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) van baseline tot week 16, gemeten via een bèta-kwantificering met LY3015014 vergeleken met placebo bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (HC), wanneer toegevoegd aan statine en dieet (of alleen dieet bij statine-intolerante patiënten) met of zonder ezetimibe.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- * Het bepalen van de absolute verandering in LDL-C, gemeten via bèta-kwantificering vanaf baseline tot week 16 met LY3015014 vergeleken met placebo
- * Het bepalen van de relaties tussen dosisrespons, blootstellingsrespons en tijdrespons voor LDL-C gedurende een periode van 16 weken voor LY3015014
- * Het bepalen van het aandeel patiënten dat een LDL-C-concentratie van minder dan 100 mg/dl (2,6 mmol/l) en minder dan 70 mg/dl (1,8 mmol/l) bereikt voor LY3015014 vergeleken met placebo
- * Het bepalen van de effecten van LY3015014 in subgroepen aan de hand van

ziekteclassificatie, regio, diabetesstatus, statinedosis, gebruik van ezetimibe, baselineniveaus LDL-C en PCSK9 en eerdere blootstelling aan PCSK9-antilichamen, op de verandering in LDL-C

- * Het bepalen van het effect van LY3015014 op andere farmacodynamische (PK) markers, waaronder gemiddelde percentageverandering van totaal cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceriden (TG), non-HDL-C, TC/HDL-C, apolipoproteïne B (Apo B), apolipoproteïne A-1 (Apo A-1), verhouding Apo B/A-1, lipoproteïne(a) (LP[a]) en gehalten totaal en vrij PCSK9
- * Het beoordelen van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van LY3015014 en het bepalen van de variabiliteit bij individuele proefpersonen en tussen proefpersonen onderling
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LY3015014, waaronder musculaire, hepatische en cardiovasculaire veiligheid
- * Het beoordelen van de ontwikkeling van antistoffen tegen het geneesmiddel LY3015014
- * Het beoordelen van de incidentie en ernst van reacties op de injectieplaats, waaronder stopzettingen naar aanleiding van reacties op de injectieplaats met LY3015014
- * Het beoordelen van de effecten van LY3015014 op een ontstekingsmarker (dat wil zeggen: hoogsensitieve C-reactieve proteïne [hsCRP])

Exploratieve doelstelling: Het bepalen van de effecten van demografische, genetische en laboratoriumvariabelen op de verandering in LDL-C en andere uitkomsten van werkzaamheid en/of veiligheid met LY3015014.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het propteïneconvertase-subtilisine/kexine type 9 (PCSK9)-antilichaam (LY3015014) is een gehumaniseerd immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam dat in fase 1-onderzoeken het vermogen heeft vertoond om de concentratie LDL-C met en zonder statineachtergrond te verlagen. Onderzoek I5S-MC-EFJE (onderzoek EFJE) zal de procentuele verandering van LDL-C vaststellen na 16 weken LY3015014, wanneer toegevoegd aan standaard achtergrondbehandeling bestaande uit een statine en dieet (of alleen dieet bij statine-intolerante patiënten) met of zonder ezetimibe bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (HC). Voor dit onderzoek zijn statine-intolerante patiënten, patiënten die, welke dosis dan ook van ten minste 1 statine, niet kunnen verdragen. Via onderzoek EFJE zullen de veiligheid en verdraagbaarheid van 5 dosisschema's worden beoordeeld van subcutaan toegediend LY3015014. De dosisschema's zijn 3 dosisniveaus om de 4 weken (20 mg [20Q4W], 120 mg [120Q4W] en 300 mg [300Q4W]) en 2 dosisniveaus om de 8 weken (100 mg [100Q8W] en 300 mg [300Q8W]); daarnaast is er een placebogroep. De gegevens over werkzaamheid en veiligheid uit dit fase 2-onderzoek zullen worden gebruikt om een geschikt dosisschema voor fase 3 te selecteren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de gemiddelde percentageverandering van low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) van baseline tot week 16, gemeten via een bèta-kwantificering met LY3015014 vergeleken met placebo bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (HC), wanneer toegevoegd aan statine en dieet (of alleen dieet bij statine-intolerante patiënten) met of zonder ezetimibe.

Onderzoeksopzet

Onderzoek I5S-MC-EFJE (onderzoek EFJE) is een poliklinisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek met parallelle groepen en variabele dosis (3 dosisniveaus Q4W en 2 dosisniveaus Q8W), inclusief een maximaal 8 weken durende screenings- en voorbereidingsfase, een 16 weken durende behandelfase en een 8 weken durende follow-up fase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct, dosering en wijze van toediening of ingreep: PCSK9-antilichaam (LY3015014), tijdens een onderzoeksbezoek door personeel op de locatie toegediend als subcutane (SC) injectie. Drie Q4-weekdosisgroepen: 20 mg (20Q4W), 120 mg (120Q4W), 300 mg (300Q4W) Twee Q8-weekdosisgroepen: 100 mg (100Q8W), 300 mg (300Q8W) Geplande

behandelingsduur: Ongeveer 25 tot 32 weken Screenings- en voorbereidingsfase: tot 8 weken Behandelingsfase: 16 weken Observatiefase: 8 weken Referentietherapie, dosis en wijze van toediening: Placebo (0,9% fysiologische zoutoplossing voor injectie) van vergelijkbaar volume als het actieve geneesmiddel. Placebo zal tijdens een onderzoeksbezoek door personeel op de locatie worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel, LY3015014 en de onderzoeksprocedures. Een overzicht treft u aan in de risico bijlage van de patienteninformatie. Daarnaast kunnen de combinatie van geneesmiddelen en de onderzoeksprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center N/A
Indianapolis IN46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center N/A
Indianapolis IN46285
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)

[1] Mannen of vrouwen *18 jaar oud en *80 jaar oud.;[2] Gediagnosticeerd met primaire HC, gedefinieerd als LDL-C *100 mg/dl (2,6 mmol/l) en TG *450 mg/dl (5,1 mmol/l).

o Een subset van patiënten (tot ongeveer 20%) met een LDL-C *80 mg/dl tot <100 mg/dl (*2,1 mmol/l tot <2,6 mmol/l) zal eveneens worden toegelaten.

o Omvat ten minste ongeveer 20% HeFH-patiënten met waarschijnlijke of zekere diagnose op basis van klinische criteria of genotype (zie Manual of Operations [MOO]) en polygene (non-familiaire) HC-patiënten.;[3] Houden zich ten minste 6 weken aan een stabiel dieet en een stabiele dagelijkse dosis atorvastatine, simvastatine (*40 mg/dag), rosuvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine of pitavastatine, en verdere aanpassingen van statine dosering worden niet-klinisch significant geacht door de onderzoeker, of maximaal 20% van de patiënten met een voorgeschiedenis van statine-intolerantie (gedefinieerd als het onvermogen om welke dosis dan ook van ten minste 1 statine te verdragen) die geen statinebehandeling ondergaan gedurende ten minste 6 weken, met of zonder stabiele dosis ezetimibe gedurende ten minste 6 weken.;[4a] Mannelijke patiënten met een partner die zwanger kan raken: ermee instemmen om tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de toediening van de laatste dosis van het onderzoeksproduct bij geslachtsgemeenschap barrière-anticonceptie te gebruiken.;[4b] Vrouwelijke patiënten, waaronder:

1) Vrouwen die door chirurgische sterilisatie (uterusexstirpatie of bilaterale oöforectomie of tubaligatie) of menopauze niet zwanger kunnen raken. Vrouwen met een intacte baarmoeder worden beschouwd als postmenopauzaal als de menses ten minste 1 jaar is uitgebleven, of bij 6 tot 12 maanden spontane amenorroe met follikelstimulerend hormoon >40 mIU/ml (>40 IU/l); binnen 1 jaar geen gebruik van hormonen of orale anticonceptiemiddelen.

2) Vrouwen die zwanger kunnen raken en die een negatieve urine- of serumzwangerschapstest hebben, geen borstvoeding geven, en die ermee instemmen om ten minste 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken, waarbij betrouwbaar wordt gedefinieerd als anticonceptie met een laag faalpercentage (<1% per jaar) bij consequent en correct gebruik. Bijvoorbeeld:

- * Orale combinatie-anticonceptiepil
- * Implanterbare anticonceptiemiddelen
- * Injecteerbare anticonceptiemiddelen
- * Spiraaltje
- * Intra-uterien systeem * bijvoorbeeld het Mirena progestine-afgevend spiraaltje
- * Anticonceptiepleister

Zie MOO voor aanvullende informatie over betrouwbare anticonceptiemethoden.

[5] Geïnformeerde toestemming hebben gegeven voor deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

[6] Secundaire HC of homozygote familiale HC.;[7] Binnen 3 maanden voor de screening myocardinfarct (MI), instabiele angina (UA), percutane coronaire ingreep, coronaire arteriële bypassoperatie, beroerte of diepe veneuze trombose/longembolie hebben gehad, of een geplande cardiovasculaire operatie of percutane coronaire ingreep.;[8] Symptomen die passen bij matig of ernstig hartfalen of het ondergaan van een behandeling voor symptomatisch congestief hartfalen (CFH) of bekende linkerventrikelejectiefractie (LVEF) <30%.;[9] Ongecontroleerde hypertensie gekarakteriseerd door een systolische bloeddruk >160 mmHg of diastolische bloeddruk >100 mmHg.;[10] Diabetes mellitus (type 1 of 2) die een tijdens het onderzoek injecteerbare glucoseverlagende behandeling (waaronder insuline) vereist of waarschijnlijk zal vereisen, of hemoglobine A1c (HbA1c) *8,5%.;[11] Concentraties thyroïdstimulerend hormoon (TSH) buiten het normale referentiebereik van het centrale laboratorium. Patiënten die klinisch euthyroïde zijn en ten minste 2 maanden voor de screening een stabiele schildkliervervangende therapie ondergaan en naar verwachting gedurende de onderzoeksperiode dezelfde dosis zullen blijven gebruiken, vormen op dit criterium een aanvaardbare uitzondering.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-08-2013
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LY3015014
Generieke naam:	LY3015014

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2013
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2013-000622-55-NL

NL44019.018.13