

Een één jaar durende, wereldwijde, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde parallelstudie ter bepaling van de werkzaamheid en verdraagbaarheid van anacetrapib bij toevoeging aan lopende statinetherapie met of zonder andere lipidenmodificerende medicatie(s) bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

Gepubliceerd: 15-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

PrimairDoelstellingen: 1. Evalueren van de werkzaamheid van het toevoegen van anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken in vergelijking met placebo op de plasmaconcentratie van LDL-C. 2. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van 52 weken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39058

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK-0859-020

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Heterozygote familiale hypercholesterolemie, te hoog cholesterol

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Sponsor: Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anacetrapib, Heterozygote familiale Hypercholesterolemie, Placebo, Statinetherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van werkzaamheid is de verandering in het LDL-C percentage in vergelijking met de baseline, gebruik makend van de directe methode in week 52.

Veiligheids en verdraagbaarheidsuitkomstmaten zoals bloedchemie, hematologie en vitale functies zullen worden gemonitord.

Klinische ongunstige ervaringen, selecte van belang zijnde veiligheidsuitkomstmaten en laboratorium waarden, die de vooraf gedefinieerde veranderingslimieten overschrijden, zullen worden geëvalueerd.

Secundaire uitkomstmaten

Percentage verandering van baseline HDL-C, Non-HDL-C, Apo B and Apo-A1 en verandering van baseline in Lp(a) in week 52 zijn werkzaamheidsuitkomstmaten

betrekking hebbend op de secundaire hypothesen.

Andere van belang zijnde uitkomstmaten zijn baseline percentage verandering in week 52 voor TC, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, Apo B/Apo A-I, LDL-C/Apo B, Apo E, baseline percentage verandering voor LDL-C, HDL-C, Apo A-I Apo B, en verandering van baseline Lp(a) in week 64, een deel van de patiënten om het LDL-C doel te bereiken van <70mg/dL (secundaire preventie) of <100mg/dL (primaire preventie) en ook een deel van de patiënten om vermindering van $\geq 50\%$ van de LDL-C baseline te bereiken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HeFH is een autosomale dominante aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in de genen voor de low-density-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C)-receptor of apolipoproteïne-B die leiden tot een significante verhoging van de LDL-C-waarden. Deze aandoening bevordert het ontstaan van premature atherosclerose en verhoogt het risico op een cardiovasculaire ziekte. Patiënten met HeFH hebben baat bij een doeltreffende verlaging van LDL-C met bestaande LDL-C-verlagende therapieën, maar het merendeel bereikt de behandelingsdoelstelling voor LDL-C van <100 mg/dl (2,59 mmol/l) niet. Anacetrapib biedt een doeltreffend en nieuw mechanisme voor het verder verlagen van LDL-C dan de verlaging die wordt bereikt met statinen met of zonder andere lipidenverlagende therapieën om een groter deel van de patiënten in staat te stellen het LDL-C-streefdoel te bereiken.

Doel van het onderzoek

Primair

Doelstellingen:

1. Evalueren van de werkzaamheid van het toevoegen van anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken in vergelijking met placebo op de plasmaconcentratie van LDL-C.
2. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van 52 weken behandeling met anacetrapib 100 mg.

Hypothesen:

1. De behandeling met anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken leidt tot een grotere verlaging van LDL-C dan behandeling met placebo.
2. De behandeling met anacetrapib 100 mg gedurende maximaal 52 weken wordt goed verdragen.

Secundair

Doelstellingen:

1. Evalueren van de werkzaamheid van het toevoegen van anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken in vergelijking met placebo op de plasmaconcentratie van HDL-C.
2. Evalueren van de werkzaamheid van het toevoegen van anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken in vergelijking met placebo op de plasmaconcentratie van non-HDL-C.
3. Evalueren van de werkzaamheid van het toevoegen van anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken in vergelijking met placebo op de plasmaconcentratie van apo-B.
4. Evalueren van de werkzaamheid van het toevoegen van anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken in vergelijking met placebo op de plasmaconcentratie van apo-A-1.
5. Evalueren van de werkzaamheid van het toevoegen van anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken in vergelijking met placebo op de plasmaconcentratie van Lp(a).
6. Evalueren van de effecten van het stopzetten van anacetrapib 100 mg gedurende twaalf weken op LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, apo-B, apo-A-1 en Lp(a).
7. Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van anacetrapib twaalf weken na het stopzetten van de behandeling.

Hypothesen:

1. De behandeling met anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken leidt tot een grotere verhoging van HDL-C dan behandeling met placebo.
2. De behandeling met anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken leidt tot een grotere verlaging van non-HDL-C dan behandeling met placebo.
3. De behandeling met anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken leidt tot een grotere verlaging van apo-B dan behandeling met placebo.
4. De behandeling met anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken leidt tot een grotere verhoging van apo-A-1 dan behandeling met placebo.
5. De behandeling met anacetrapib 100 mg gedurende 52 weken leidt tot een grotere verlaging van Lp(a) dan behandeling met placebo.

Verkenkend

Doelstellingen:

1. Evalueren van de effecten van anacetrapib (100 mg) in vergelijking met placebo op TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, apo B/apo-A-1, LDL-C/apo-B, apo-E en lipoproteïnesubfracties na 52 weken behandeling.

2. Evalueren van het deel van de patiënten dat de LDL-C-doelstelling van <70 mg/dl (1,81 mmol/l) (secundaire preventie) of <100 mg/dl (2,59 mmol/l) (primaire preventie) bereikt in de anacetrapib 100 mg-groep in vergelijking met placebo na 52 weken behandeling.
3. Evalueren van het deel van de patiënten dat een verlaging van $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline LDL-C bereikt in de anacetrapib 100 mg-groep in vergelijking met placebo na 52 weken behandeling.
4. Evalueren van de lipidenmodificerende werkzaamheid van anacetrapib (100 mg) die is toegevoegd aan verschillende achtergrondstatinen (bijv. simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine) vergeleken met placebo na 52 weken behandeling.
5. Evalueren van het effect van anacetrapib (100 mg) op de concentratie en werking van CETP vergeleken met placebo na 52 weken behandeling.
6. Evalueren van het effect van anacetrapib (100 mg) vergeleken met placebo na 52 weken behandeling op de lipideneindpunten volgens de moleculaire diagnose van HeFH van de patiënt.
7. Vergelijken van het effect van anacetrapib (100 mg) op LDL-C gemeten met behulp van verschillende methoden (d.w.z. direct, Friedewald en bèta-kwantificering) na 52 weken behandeling.
8. De duur evalueren van het doseren op de eliminatie kinetiek van anacetrapib.

Onderzoekopzet

Dit is een 52 weken durende multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met HeFH die zijn behandeld met een optimale dosis statine met of zonder andere lipidenmodificerende middelen (bijv. ezetimib, niacine, fibraat). Na een screeningperiode en een placeboaanloopperiode van twee weken zullen 300 geschikte patiënten die worden behandeld met statinen $\pm$ andere lipidenmodificerende therapieën gedurende één jaar worden gerandomiseerd naar anacetrapib 100 mg of placebo, in een verhouding van 2:1.

Zoals te zien is in de flowchart van de studie omvat de studie acht geplande ziekenhuisbezoeken gedurende de behandelingsperiode van 52 weken. Na de studie vindt er twaalf weken na vroegtijdige stopzetting of voltooiing van de behandeling met het studiegeneesmiddel één follow-upbezoek plaats om te informeren naar ongewenste ervaringen. Op de geplande datum in week 52 (bezoek 8) zal er ook contact worden opgenomen met alle patiënten die de behandeling stopzetten om ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen of overlijden vast te stellen.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en de studiemedicatie hebben gestopt, zullen telefonisch gecontacteerd worden op de geplande datum in week 52 (bezoek 8) of week 64 (bezoek 9) en aanbevolen worden aanvaardbare anticonceptiemethodes te blijven gebruiken voor een periode van 4 jaar na het stoppen met de studiemedicatie. Zwangerschap zal aan de sponsor gemeld worden tot 4 jaar na het voltooiën van de studie. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen zullen tot 4 jaar na het stoppen van de behandeling, jaarlijks telefonisch gecontacteerd worden om te bevragen naar zwangerschap.

Conform de beoordelings-SOP worden geselecteerde ongewenste cardiovasculaire

voorvallen en de mortaliteit door alle oorzaken beoordeeld door een commissie van experts die onafhankelijk is van de SPONSOR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na randomisatie ontvangen patiënten Anacetrapib met een dosis van 100 mg per dag of een overeenkomende placebo dagelijks gedurende 52 weken, samen met standaardtherapieën. De klinische veiligheid wordt bij elk bezoek beoordeeld. Controles kunnen bestaan uit lichamelijk onderzoek, metingen van de vitale functies en klinische laboratoriummetingen, waaronder lipidenonderzoeken, biomarkers voor cardiovasculair risico en laboratoriumonderzoeken naar de veiligheid. Alle patiënten ondergaan een ECG bij visite 2 en 8.

Inschatting van belasting en risico

Zie voor alle details het studie schema op pagina's 11-13 van het protocol.
Zie ook E4, E6 en E9 voor belasting en mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Gallop Hill Road , Mailstop K15-2-2310 2015
Kenilworth NJ 07033
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Gallop Hill Road , Mailstop K15-2-2310 2015
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)

- De patiënt is mannelijk of vrouwelijk en ≥ 18 en ≤ 80 jaar oud op de dag dat het toestemmingsformulier wordt ondertekend.
- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen stemmen in met seksuele onthouding* of gebruik van twee aanvaardbare anticonceptiemethoden (of gebruik daarvan door hun partner) tijdens de gehele duur van de studie. Aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn: spiraaltje, pessarium met zaaddodend middel, condoom, vasectomie en hormonale anticonceptie. (Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen, dienen geen anticonceptiemethoden te gebruiken.
- Bij de patiënt is HeFH vastgesteld, gedefinieerd als:
 - Documentatie van bekende mutatie in een kopie van de LDL-receptor, apo-B of PCSK9-genen van de patiënt OFIn afwezigheid van een genetische diagnose moet de patiënt een gedocumenteerde voorgeschiedenis hebben van één of meer van de volgende:
 - Gedocumenteerde voorgeschiedenis van onbehandelde TC > 290 mg/dl (7,5 mmol/l) OF
 - onbehandelde LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)EN ten minste ÉÉN van de volgende:
 - Gedocumenteerde voorgeschiedenis of aanwezigheid van een xanthoom op een pees of op de huid bij de patiënt of een eerstegraadsbloedverwant
 - Gedocumenteerde voorgeschiedenis of aanwezigheid van een gemuteerde kopie van het gen voor de LDL-receptor of apo-B bij een volwassen eerstegraadsbloedverwant of biologische nakomeling
 - Gedocumenteerde voorgeschiedenis bij een volwassen eerstegraadsbloedverwant met onbehandelde TC > 350 mg/dl (9,1 mmol/l) of onbehandelde LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)
 - Gedocumenteerde voorgeschiedenis bij een volwassen eerstegraadsbloedverwant < 18 jaar oud met onbehandelde TC > 280 mg/dl (7,2 mmol/l) of LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l)
 - Gedocumenteerde voorgeschiedenis bij een eerstegraadsbloedverwant van voortijdige ziekte van de kransslagader of plotseling overlijden door natuurlijke oorzaken vóór de leeftijd van 55 jaar bij mannen of vóór de leeftijd van 60 jaar bij vrouwen
- LDL-C > 100 mg/dl (2,59 mmol/l) zonder gedocumenteerde voorgeschiedenis van CVZ of LDL-C > 70 mg/dl (1,81 mmol/l) met gedocumenteerde voorgeschiedenis van CVZ
- Patiënten die zijn behandeld met een optimale dosis statine (d.w.z. één van de volgende) gedurende ten minste zes weken vóór bezoek 1:
 - simvastatine 40 mg of 80 mg
 - atorvastatine 20 mg, 40 mg of 80 mg
 - rosuvastatine 5 mg, 10 mg, 20 mg of 40 mg
 - pitavastatine 4 mg

- lovastatine 80 mg
- pravastatine 80 mg
- Patiënt heeft TG <400 mg/dl (4,52 mmol/l).
- De patiënt heeft creatinefosfokinase (CPK) ≤ 2 x de bovengrens van normaal (ULN) [volgens de referentiewaarden van het centraal laboratorium].
- De patiënt heeft alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) ≤ 2 x de bovengrens van normaal (ULN) [volgens de referentiewaarden van het centraal laboratorium].
- Proefpersonen dienen schriftelijke toestemming te verlenen voor de studie. Proefpersonen kunnen ook toestemming verlenen voor toekomstig biomedisch onderzoek. Proefpersonen kunnen echter deelnemen aan de hoofdstudie zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.
- De patiënt vertoont meer dan 75% medicatietrouw met betrekking tot de studiemedicatie tijdens de enkelblinde placeboaanloophase of de onderzoeker is van mening dat de medicatietrouw zal verbeteren na bijkomend advies.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patiënt werd behandeld met LDL-afereze binnen de 4 weken van bezoek 1 of werd verwacht behandeld te worden met LDL-afereze gedurende de studie.
- De patiënt heeft homozygote familiale hypercholesterolemie.
- De patiënt heeft ernstig congestief hartfalen als gedefinieerd door NYHA (New York Heart Association) klasse III of IV.
- De patiënt heeft ongecontroleerde hartritmestoornissen, MI, PCI, CABG, instabiele angina of een beroerte in de drie maanden voorafgaand aan bezoek 1.
- De patiënt heeft ongecontroleerde hypertensie (voor definitie zie protocol synopsis p. 11)
- De patiënt heeft een ongecontroleerde endocriene of metabole ziekte waarvan bekend is dat deze van invloed is op serumlipiden of serumlipoproteïnen, d.w.z. secundaire oorzaken van hyperlipidemie.
- De patiënt heeft een actieve of chronische hepatobiliaire ziekte, leverziekte of galblaasziekte
- De patiënt heeft eGFR <30 ml/min/1,73 m² gebaseerd op de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-vergelijking met vier variabelen, nefrotisch syndroom of andere klinisch significante nierziekte.
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van geestelijke instabiliteit, drug-/alcoholmisbruik in de laatste vijf jaar of een ernstige psychiatrische aandoening die onvoldoende onder controle gebracht en instabiel is.
- De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of is van plan zwanger te worden gedurende studie of na het stoppen van de studiemedicatie.
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van ileumbypass, maagbypass of andere significante aandoening die gepaard gaat met malabsorptie.
- De patiënt is hiv-positief (bepaald aan de hand van medische voorgeschiedenis).
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van maligniteit ≤ 5 jaar voorafgaand aan ondertekening van het toestemmingsformulier, met uitzondering van adequaat behandelde

basaalcel- of plaveiselcelkanker van de huid of baarmoederhalskanker in situ.

- De patiënt heeft bloedproducten afgestaan of heeft een flebotomie ondergaan van >300 ml in de acht weken voorafgaand aan het ondertekenen van het toestemmingsformulier of is van plan 250 ml bloedproducten af te staan of bloedproducten te ontvangen binnen de geplande duur van de studie.

- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van of vertoont op dit moment aanwijzingen voor een ziekte, behandeling, laboratoriumafwijking of andere omstandigheid die de resultaten van de studie kunnen vertekenen of de patiënt kunnen verhinderen gedurende de volledige duur van de studie deel te nemen, zodat deelname niet in het belang van de patiënt is.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-02-2012
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet beschikbaar
Generieke naam:	Anacetrapip

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	24-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2011-004525-27-NL
CCMO	NL38480.056.11