

# EEN MULTICENTER, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE 3-ONDERZOEK IN PARALLELE GROEPEN VAN DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID EN VERDRAAGBAARHEID VAN BOCOCIZUMAB (PF-04950615) BIJ HET VERMINDEREN VAN HET OPTREDEN VAN ERNSTIGE CARDIOVASCULAIRE VOORVALLEN BIJ PROEFPERSONEN MET EEN HOOG RISICO - SPIRE 1

Gepubliceerd: 08-11-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

**Primaire doelstelling** De primaire doelstelling van dit klinisch onderzoek is het aantonen van de superieure werkzaamheid van bococizumab ten opzichte van placebo in het verminderen van het risico op ernstige cardiovasculaire (CV) voorvallen, een...

|                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO               |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt               |
| <b>Type aandoening</b>      | Lipidenmetabolismestoornissen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44718

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

9002/0154 (B1481022)

## Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

### Synoniemen aandoening

hart- en vaatziekten; dyslipidemie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Pfizer

**Overige ondersteuning:** Pfizer

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, Fase 3, Hart- en vaatziekten, PF-04950615

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt wordt gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het eerste beoordeelde en bevestigde voorkomen van een ernstig cardiovasculair voorval, een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte en ziekenhuisopname voor instabiele angina waarvoor dringende revascularisatie is vereist.

### Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten

De belangrijkste eindpunten worden gedefinieerd als de tijdsduren vanaf randomisatie tot het eerste beoordeelde en bevestigde voorkomen van:

\* Een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale beroerte;

- \* Een samengesteld eindpunt van overlijden door alle oorzaken, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte en ziekenhuisopname voor instabiele angina waarvoor dringende revascularisatie is vereist;
- \* Een samengesteld eindpunt van overlijden door alle oorzaken, niet-fataal MI en niet-fatale beroerte;
- \* Ziekenhuisopname voor instabiele angina waarvoor dringende revascularisatie is vereist.

#### Andere secundaire klinische eindpunten

De tijden van randomisatie tot het eerste beoordeelde en bevestigde voorkomen van de volgende eindpunten:

- \* Een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte en ziekenhuisopname voor instabiele angina;
  - \* Cardiovasculair overlijden;
  - \* Elk MI (fataal en niet-fataal);
  - \* Fataal MI;
  - \* Niet-fataal MI;
  - \* Elke beroerte (fataal en niet-fataal);
  - \* Elke beroerte (fataal en niet-fataal), van elke etiologie;
  - \* Fatale beroerte;
  - \* Niet-fatale beroerte;
  - \* Ziekenhuisopname voor instabiele angina;
  - \* Ziekenhuisopname voor congestief hartfalen (CHF);
  - \* Elke coronaire revascularisatieprocedure;
- 3 - EEN MULTICENTER, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE 3-ONDERZ ...

- \* CABG;
- \* PCI;
- \* Elke arteriële revascularisatie;
- \* Overlijden door elke oorzaak.

Andere secundaire eindpunten voor circulerende biomarkers

De LDL-C (directe maat) biomarkereindpunten zijn het percentage en de nominale verandering vanaf de baseline in Week 14 en het percentage verandering vanaf de baseline tot de laatste beschikbare maat na randomisatie.

Andere lipide-eindpunten zijn het percentage verandering vanaf de baseline in Week 14 in spiegels van:

- \* Niet-HDL-C;
- \* Totaal cholesterol;
- \* VLDL-C;
- \* RLP-C;
- \* Apo B;
- \* Lp(a);
- \* Triglyceriden;
- \* HDL-C;
- \* Apo A-I.

Veiligheidseindpunten

Veiligheidseindpunten omvatten door de onderzoeker gemelde bijwerkingen

(waaronder type 1 en 3 overgevoeligheidsreacties en reacties op de plaats van  
 4 - EEN MULTICENTER, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE 3-ONDERZ ...  
 1-05-2025

injectie), ernstige bijwerkingen, vitale functies, waarnemingen bij onderzoek (lichamelijke en neurologische onderzoeken en cognitieve testen), 12-afleidingen-ecg's en veiligheidslaboratoriumtesten waaronder hematologie, bloedchemie-onderzoeken (waaronder leverfunctietesten en creatininekinasetesten), urineonderzoek en ADA-beoordelingen (anti-geneesmiddel-antilichamen).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Bococizumab (PF-04950615, eerder genummerd als RN-316 of J16) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat werkzaam is tegen het enzym proproteïne convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9) dat verantwoordelijk is voor de regulering van de lage-dichtheid-lipoproteïne-receptor (LDLR). Het wordt ontwikkeld voor de volgende indicaties: (1) De behandeling van primaire hyperlipidemie of gemengde dyslipidemie en (2) cardiovasculaire (CV) risicoverlaging bij proefpersonen met hoog en zeer hoog risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen.

Cardiovasculaire ziekte (CVZ) veroorzaakt door atherosclerose blijft de belangrijkste doodsoorzaak in geïndustrialiseerde landen. In verschillende epidemiologische onderzoeken werd aangetoond dat hoge serumlipidespiegels, en met name hoge lage-dichtheid-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C)-spiegels, aanzienlijk en rechtstreeks correleren met het risico op cardiovasculaire ziekten. Bovendien is in grote prospectieve klinische uitkomstonderzoeken aangetoond dat verlaging van LDL-C de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verlaagt.<sup>1</sup> Ondanks de beschikbaarheid van zeer effectieve lipideverlagende behandelingen zoals statinen en ezetimibe, blijft een significant percentage patiënten een hoog risico houden op CVD.

PCSK9 is het negende geïdentificeerde lid van de subtilisinefamilie van kexineachtige proconvertasen<sup>2</sup> en is nauw verwant aan proteïnase K. PCSK9 wordt gekoppeld aan serum-LDL-C-spiegels door het binden aan en het downreguleren van LDLR-spiegels op hepatocyten. Deze vermindering van LDLR zorgt voor een verminderde cellulaire opname van LDL-C en, als gevolg hiervan, voor hogere LDL-C-concentraties in serum.<sup>3</sup> Een afname van actieve PCSK9 zorgt daarentegen voor een toename van hepatocyt LDLR, wat een toename van LDL-opname uit de bloedsomloop veroorzaakt en vervolgens leidt tot een vermindering van de serum

LDL-C-concentraties.<sup>4,5</sup> Het verlies van functiemutaties zorgt voor grotere concentraties van de LDLR en verlaagt, als gevolg hiervan, de LDL-C-plasmaconcentraties en vermindert de bescherming tegen coronaire hartziekten.<sup>6,7,8,9,10</sup> Dit verlies van PCSK9 blijkt geen waarneembare ongewenste gevolgen te hebben bij de getroffen proefpersonen.<sup>9,10</sup>

Bococizumab richt zich op het evolutionair geconserveerde LDLR-bindingsdomein van PCSK9 met hoge affiniteit. Bococizumab toegediend als enkele of als meervoudige dosis, ofwel alleen of in combinatie met huidige lipideverlagende middelen, werd over het algemeen goed verdragen in de voltooide onderzoeken. Geen van de proefpersonen in de voltooide onderzoeken voldeden aan de categorische criteria voor leverletsel veroorzaakt door het geneesmiddel volgens de definitie van de wet van Hy. Zeven procent van de proefpersonen (37/517) die waren blootgesteld aan bococizumab in alle voltooide onderzoeken ontwikkelde anti-geneesmiddelantilichamen (anti-drug antibodies, ADA's). De aanwezigheid van ADA's was niet geassocieerd met klinische tekenen of symptomen van overgevoeligheid.

## **Doel van het onderzoek**

### **Primaire doelstelling**

De primaire doelstelling van dit klinisch onderzoek is het aantonen van de superieure werkzaamheid van bococizumab ten opzichte van placebo in het verminderen van het risico op ernstige cardiovasculaire (CV) voorvallen, een samengesteld eindpunt bestaande uit beoordeeld en bevestigd cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte en ziekenhuisopname voor instabiele angina waarvoor dringende revascularisatie is vereist (zoals gedefinieerd in Appendix 4 in Protocol) bij proefpersonen met een hoog of zeer hoog risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen en die de maximaal verdraagbare dosis achtergrondbehandeling voor lipideverlaging innemen, maar een LDL-C hebben van  $\geq 70$  mg/dl (1,81 mmol/l) of niet-hoge-dichtheid-lipoproteïnecholesterol (non-HDL-C) van  $\geq 100$  mg/dl (2,59 mmol/l).

### **Klinische secundaire doelstellingen**

De belangrijkste doelstellingen van dit klinisch onderzoek zijn om bij proefpersonen met een hoog of zeer hoog risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen die achtergrondbehandeling voor lipideverlaging gebruiken en een LDL-C  $\geq 70$  mg/dl (1,81 mmol/l) of niet-HDL-C  $\geq 100$  mg/dl (2,59 mmol/l) de superieure werkzaamheid van bococizumab aan te tonen, vergeleken met placebo in de vermindering van het risico op beoordeelde en bevestigde cruciale secundaire eindpunten:

- \*Een samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte;
- \* Een samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte en ziekenhuisopname voor instabiele angina waarvoor dringende revascularisatie is vereist;

- \*Een samengesteld eindpunt bestaande uit alle oorzaken van overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte;
- \*Een ziekenhuisopname voor instabiele angina waarvoor dringende revascularisatie is vereist.

Ik verwijs u naar de Sectie 2.1.2 van het protocol voor aanvullende secundaire doelstellingen.

## Onderzoeksopzet

Dit is een voorvalgestuurd, multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van bococizumab in vergelijking met placebo in het verminderen van het voorkomen van ernstige cardiovasculaire voorvallen bij proefpersonen in de risicogroep en met LDL-C  $\geq$  70 mg/dl (1,81 mmol/l) of niet-HDL-C  $\geq$  100 mg/dl (2,59 mmol/l). Na het verkrijgen van geïnformeerde toestemming vindt een pre-screeningbezoek plaats. Bij dit bezoek hebben proefpersonen ingestemd met beoordeling van hun lipideniveaus en het verschaffen van medische gegevens ter beoordeling, om te bepalen of de proefpersoon in aanmerking komt voor deze studie.

De interactive response technologieën (IRT) systeem zal bepalen of de proefpersoon in aanmerking komt voor de studie of of de proefpersoon wordt beschouwd als screen failure. Dit wordt gevolgd binnen 30 dagen door een screeningbezoek en een aanlooperperiode tot 6 weken. Tijdens deze aanlooffase zullen de proefpersonen volledig worden beoordeeld met betrekking tot de onderzoekinschrijvingscriteria en therapietrouw aan het zelf toedienen van subcutane injecties. De aanlooperperiode zal worden gevolgd door een behandelingsperiode, waarvan de duur zal worden bepaald door het aantal proefpersonen met primaire eindpuntvoorvallen en afgesloten door een opvolgingsperiode voor veiligheid.

Er zullen ongeveer 85.000 proefpersonen worden gescreend en er zullen ongeveer 17.000 proefpersonen worden gerandomiseerd. De studie wordt uitgevoerd in Noord Amerika, Latijns America, Europa, Afrika, Asia, en Australie in ongeveer dertig landen. Na randomisatie to ontvangen de elke twee weken (Q2wks) proefpersonen 150 mg PF-04950615 of placebo in de ratio 1:1.

Het onderzoek wordt geacht te eindigen wanneer er zich bij ongeveer 844 proefpersonen beoordeelde en bevestigde primaire eindpuntvoorvallen hebben voorgedaan, of 12 maanden na de randomisatiedatum van de laatste proefpersoon, afhankelijk van welke datum zich het laatst voordoet. Mogelijke eindpuntvoorvallen zullen worden beoordeeld door een onafhankelijke en geblindeerde beoordelingscommissie. De veiligheid van de proefpersonen zal worden opgevolgd door een onafhankelijke commissie voor gegevenstoezicht (Data Monitoring Committee, DMC). Een onafhankelijk statistisch centrum voor gegevensanalyse zal analyses aanleveren aan de DMC volgens de bepalingen van

het DMC-charter.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen worden gerandomiseerd voor 150 mg PF-04950615 of placebo om de 2 weken in een verhouding 1:1. Proefpersonen zullen zichzelf inspuiten, of als ze hiertoe niet in staat zijn, het onderzoeksmiddel laten toedienen door een zorgverlener (bv. een familielid of verpleeghulp).

## Inschatting van belasting en risico

Het mogelijke voordeel van deelname aan dit onderzoek voor alle proefpersonen in dit onderzoek is de monitoring van dichtbij van hun veiligheid en medische aandoening. Zij die gerandomiseerd zijn voor de actieve behandelingsarm kunnen het voordeel hebben van een lager risico op ernstige CV-events. Zij die gerandomiseerd zijn voor de placebogroep zullen waarschijnlijk geen bijkomend voordeel ontvangen bovenop het van dichtbij monitoren van hun veiligheid en medische aandoening. Een mogelijk risico van de deelname voor alle deelnemers is het optreden van reacties op de injectieplaats. Zij die de actieve behandeling ontvangen, kunnen een bijkomend risico lopen op het krijgen van een zeer laag LDL-C-niveau. Het is niet bekend of er bijkomende risico's zijn verbonden aan een zeer laag LDL-C-niveau.

## Contactpersonen

### Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235  
New York 10017  
US

### Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235  
New York 10017  
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 proefpersonen moeten voldoen aan de volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor inschrijving in het onderzoek:;1. Geïnformeerde toestemming  
Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd formulier voor geïnformeerde toestemming voor zowel de pre-screening- als de screeningbezoeken waarin wordt aangegeven dat de proefpersoon geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek. Het formulier voor geïnformeerde toestemming voor het pre-screeningbezoek zal worden beperkt tot onderzoeksactiviteiten tot aan het screeningbezoek. Het formulier voor geïnformeerde toestemming voor het screeningbezoek dekt alle aspecten van het onderzoek. Proefpersonen dienen opnieuw te worden gevraagd naar toestemming bij wijzigingen aan de originele Patiënten informatie en toestemmingsformulier tijdens de eerstvolgende mogelijkheid.;2. Therapietrouw  
Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om te voldoen aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.;3. Leeftijd  
Proefpersonen die een eerder CVD-voorval hebben gehad, geldt dat zij een man of vrouw moeten zijn \* die meerderjarig is zoals deze leeftijd geldt in het land waar de proefpersoon woonachtig is.  
Proefpersonen die geen voorafgaande CVD-voorval hebben gehad moeten de leeftijd \* 50 zijn als een man, en moeten de leeftijd \* 60 jaar hebben als een vrouw, met de volgende uitzonderingen:  
Proefpersonen die niet een eerdere CVD-voorval hebben gehad, maar die hebben een verhoogde LDL-C, (heterozygote familiale hypercholesterolemie [heFH] of een voorgeschiedenis van LDL-C\*190 mg / dl [4,9 mmol / L]) dienen \* 35 jaar zijn als een man, en \* 45 jaar als een vrouw.;4. Aanvaarding van toediening van onderzoeksproduct  
De proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om subcutane injecties van het onderzoeksmiddel zelf toe te dienen of toegediend te krijgen.;5. Vereisten voor achtergrondbehandeling voor lipideverlaging.

Er mogen geen plannen zijn bij de prescreening en de randomisatie om de dosis statinen aan te passen tijdens het verloop van het onderzoek. Tenzij wordt voldaan aan de uitzonderingen

9 - EEN MULTICENTER, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE 3-ONDERZ ...

van achtergrondbehandeling voor lipideverlaging die hieronder worden beschreven, moeten de proefpersonen worden behandeld met een van de volgende zeer effectieve statinen in de aangegeven dagelijkse doses gedurende \* 6 weken voorafgaand aan het prescreeningbezoek:

- \* atorvastatine, minstens 40 milligram (mg) eenmaal daags;
- \* rosuvastatine, minstens 20 mg, eenmaal daags;
- \* simvastatine, minstens 40 mg, eenmaal daags of, als een proefpersoon > 1 jaar die dosis heeft gebruikt, 80 mg, eenmaal daags.

Combinatiemedicaties die in de bovengenoemde doses atorvastatine, rosuvastatine of simvastatinecomponenten bevatten, zijn toegestaan. ;Uitzonderingen achtergrondbehandeling voor lipideverlaging

De volgende uitzonderingen voor lipideverlagende achtergrondbehandeling zijn toegestaan:

- \* Lagere doses statinen als gevolg van gedeeltelijke statine-intolerantie

Proefpersonen kunnen een lagere dosis van een van de hierboven beschreven zeer effectieve statinen gebruiken als sprake is van gedocumenteerde intolerantie voor een van deze statinen (atorvastatine, rosuvastatine of simvastatine) in de bovengenoemde, of lagere, doses.

Intolerantie voor een dosis van een statine moet worden gedocumenteerd als historische voorvallen die te wijten zijn aan de desbetreffende statine, in de brondocumentatie en op het casusformulier (case report form, CRF).

- \* Beperkingen op basis van regelgeving

Proefpersonen kunnen een lagere dosis van een van de hierboven beschreven zeer effectieve statinen gebruiken als de hoogste lokaal goedgekeurde dosis voor een van de genoemde statinen lager is dan de bovengenoemde doses (in Japan is bijvoorbeeld atorvastatine 20 mg eenmaal daags de hoogste lokaal goedgekeurde dosis of door de beperkingen op de etiket.

- \* Andere statinen

Proefpersonen kunnen worden behandeld met andere statinen (pravastatine, fluvastatine, pitavastatine of lovastatine), die verschillen van de bovengenoemde zeer effectieve statinen als er gedocumenteerde intolerantie is voor twee verschillende zeer effectieve statinen (atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine) in de laagste beschikbare dosis, voor minimaal één van die zeer effectieve statinen. Intolerantie voor een dosis van een statine moet worden gedocumenteerd als historische bijwerkingen die te wijten zijn aan de desbetreffende statine, in de brondocumentatie en op het casusformulier (CRF).;6. Kwalificatie van risico op een cardiovasculaire ziekte

Kwalificatie van risico op een cardiovasculaire ziekte (cardiovascular disease, CVD) moet worden gedocumenteerd door ondersteunende brondocumentatie zoals bijvoorbeeld kopieën van een ziekenhuisontslagsamenvatting, kopieën van medische dossiers of andere documenten die kunnen worden gebruikt voor bevestiging van het kwalificerende CVD-risico voorval of diagnose en de geschatte datum van optreden of ontstaan. Idealiter moet deze documentatie voorafgaand aan bezoek 1 worden verkregen. Een proefpersoon kan in aanmerking komen voor inclusie, in overeenstemming met de volgende criteria (zie Bijlage 2):

- a. Myocardinfarct
- b. Ischemische beroerte
- c. Coronairarterierevascularisatie
- d. Eerdere niet-coronaire arteriële revascularisatie
- e. CVD-risicoaandoeningen

- \* Proefpersonen kunnen in aanmerking komen voor inclusie als zij twee CVD-risicoaandoeningen hebben;  
OF
  - \* Eén CVD-risicoaandoening en twee CV-risicofactoren (hieronder beschreven);  
OF
  - \* Elke aandoening waarbij sprake is van een verhoogd LDL-C zoals hieronder gespecificeerd; CVD-risicoaandoeningen:
    - Diabetes
    - Perifere vaatziekte
    - Chronische nierziekte
    - Aandoening waarbij sprake is van een verhoogd LDL-C ; CVD-risicofactoren:
      - Bewijs op basis van beeldvorming van significante ziekte van de kransslagader
      - Roken
      - Lage spiegels van HDL-C
      - Verhoogde spiegels van hs-CRP
      - Microalbuminurie
      - Lipoproteïne (a); 7. Kwalificerende LDL-C-spiegel (LDL-C of non- HDL-C); 8.
- Anticonceptievereisten; Zie Protocol Sectie 4.1 voor meer details voor elke inclusiecriteria.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Proefpersonen voor wie een van de volgende criteria geldt, zullen niet in het onderzoek worden opgenomen; 1. Personeel betrokken bij de uitvoering van het onderzoek  
Proefpersonen die behoren tot het onderzoekspersoneel en die rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het onderzoek en hun familieleden, leden van het onderzoekspersoneel die onder toezicht staan van de onderzoeker, of proefpersonen die werknemers zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het onderzoek.; 2. Uitsluitende eerdere cardiovasculaire voorvallen of geplande revascularisatieprocedures  
- Een geplande revascularisatie van de kransslagader (PCI of CABG) of een andere slagader;  
- Myocardinfarct, beroerte, of een niet-coronaire arteriële revascularisatie \* 30 dagen voorafgaand aan screening;  
- Coronaire revascularisatie \* 90 dagen voorafgaand aan de screening;  
- Personen met ernstige bijwerkingen die potentieel zou hebben voldaan aan de criteria voor een CVD-voorval (zoals gedefinieerd in bijlage 4), tussen 0 en Visit 5, dienen te worden uitgesloten. Dergelijke patiënten kunnen worden gescreend op een later tijdstip.; 3. Deelname aan eerdere klinische onderzoeksstudies  
Deelname aan andere onderzoeken met onderzoeksgeneesmiddel(en) met kleine moleculen (Fase 1-4) binnen 1 maand of 5 halfwaardetijden na bezoek 1, welk van beide het langst is; elke deelname aan een onderzoek van cholesterylestertransferproteïne-remmers (CETP) binnen 1 jaar na bezoek 1; of biologische middelen binnen 6 maanden of 5 halfwaardetijden na bezoek 1, afhankelijk van welke van de twee het langst duurt (de onderzoeker moet verwijzen naar documenten die de proefpersoon meebrengt over het andere onderzoek om zo de halfwaardetijd van het onderzoeksproduct te bepalen). Als de blindering van het voorafgaande onderzoek is verbroken en de onderzoeker documenteert dat de proefpersoon

placebo heeft gekregen kan de potentiële proefpersoon worden geconcludeerd, ongeacht wanneer deelname plaatsvond.;4. Andere uitsluitende aandoeningen

Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkende laboratoriumwaarde die het risico kan vergroten dat wordt geassocieerd met onderzoeksdeelname of met de toediening van het onderzoeksproduct of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden en, volgens de beoordeling van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.;5.

Vruchtbare leeftijd en/of borstvoeding

Zwangere vrouwelijke proefpersonen; vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven; en mannelijke proefpersonen met partners die momenteel zwanger is en die seksueel actief zijn; mannen die in staat zijn om vader kinderen; vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn en met mogelijke risico op zwangerschap en niet bereid zijn of niet in staat om een zeer effectieve methode van anticonceptie te gebruiken voor de duur van de studie en 63 dagen na de laatste dosis onderzoeksproduct zoals genoemd in dit protocol (zie paragraaf 4.4.2).;6.

Overgevoeligheid voor latex

Personen die overgevoelig zijn voor latex (wegens de mogelijke blootstelling aan latex of droog rubber in de dop van de voorgevulde spuit bij toediening).;7. Aferese

Ondergaan van lipide-aferese binnen 6 weken na prescreening of geplande start van lipide-aferese.;8. Ernstig congestief hartfalen

Congestief hartfalen, New York Heart Association-klasse (NYHA) klasse IV, of eerdere documentatie van een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van  $< 25\%$ , gemeten door beeldvorming. Voor proefpersonen die hebben periodieke evaluaties van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) gehad, wordt alleen de meest recente studie gebruikt voor de kader van deze uitsluiting.;9. Dialyse

Mogelijke proefpersonen met nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan.;10.

Chronische nierinsufficiëntie

Potentiële proefpersonen met een eGFR van  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> volgens MDRD-formule bij bezoek 1.;11. Hypertensie

Slecht onder controle zijnde hypertensie bij gelijk welk screeningbezoek of bij randomisatie, gedefinieerd als het gemiddelde van twee systolische bloeddrukmetingen  $> 180$  mm Hg of het gemiddelde van twee diastolische bloeddrukmetingen  $> 110$  mm Hg, zelfs met behandeling. Proefpersonen met hypertensie die onder controle wordt gehouden met stabiele doses antihypertensieve medicatie kunnen worden geïncludeerd. Een aanvullende bloeddrukmeting kan worden uitgevoerd binnen het uur of na afloop van het praktijkbezoek om een meting te bevestigen.;12. Risico op hersenbloeding

Een voorgeschiedenis van hersenbloeding of lacunair infarct resulterend in een beroerte (een lacunair infarct die werd gezien met cerebrale beeldvorming in afwezigheid van een klinische beroerte is geen uitsluiting). Een voorafgaande ischemische beroerte wat resulteerde in hemorragische transformatie is niet uitsluiting.;13. Weefseldonatie

Plannen om eventuele weefsels (bijvoorbeeld bloed, sperma, of andere weefsels, met inbegrip van doneren deelnemen in vitro fertilisatie) te doneren tijdens de studie.;14.

Drugsmisbruik

Huidige voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsverslaving, beoordeeld volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV-criteria binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening. Gebruik van gelijk welke recreatieve drugs binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening.;15. Humaan immunodeficiëntievirus

Medische voorgeschiedenis van een positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus

(hiv).;Zie Protocol sectie 4.2 voor de exclusiecriteria 16-23

## 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: | 25-03-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 764                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel              |
| Merknaam:       | BOCOCIZUMAB (PF-04950615) |
| Generieke naam: | N/A                       |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 08-11-2013                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

Goedgekeurd WMO

13 - EEN MULTICENTER, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE 3-ONDERZ ...  
1-05-2025

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 16-12-2013                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 21-01-2014                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 27-02-2014                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 01-09-2014                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 15-09-2014                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 22-12-2014                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 06-01-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 15-01-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek         |

14 - EEN MULTICENTER, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD FASE 3-ONDERZ ...

1-05-2025

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2015

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 30-06-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 17-07-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 29-07-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 19-08-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 09-10-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 21-10-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 11-12-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |



|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 17-12-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 28-01-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 01-02-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 08-04-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 15-04-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 30-06-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 06-03-2017                                                       |
| 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  | EUCTR2013-002646-36-NL |
| CCMO     | NL46221.056.13         |