

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek om de effecten te beoordelen van bempedoïne zuur (ETC-1002) bij het optreden van grote cardiovasculaire voorvallen bij statine-intolerante patiënten met, of met een hoog risico op, cardiovasculaire ziekte

Gepubliceerd: 18-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: • Evalueren of een langetermijnbehandeling met bempedoïne zuur 180 mg/dag versus placebo het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE) kan verminderen bij patiënten met, of met een hoog risico op, een CVD die geen statines...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLEAR Outcomes

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

cardiovasculaire aandoeningen, hart-en vaatziekten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Esperion Therapeutics Inc.,
Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bempedoïne zuur, Cardiovasculair, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot eerste optreden van een bevestigde MACE, waarbij MACE gedefinieerd wordt als vastgesteld samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte, of coronaire revascularisatie

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten voor de werkzaamheid van tijd tot gebeurtenis:

- Tijd tot eerste optreden van het samengestelde eindpunt van CV sterfte, niet-fatale MI of niet-fatale beroerte
- Tijd tot eerste optreden van (fataal + niet-fataal) MI
- Tijd tot eerste optreden van coronaire revascularisatie
- Tijd tot eerste optreden van (fatale + niet-fatale) beroerte
- Tijd tot CV overlijden
- Tijd tot sterfte door alle oorzaken

Secundaire tijd-tot-gebeurtenis eindpunten voor de werkzaamheid:

- Tijd tot eerste optreden van het samengestelde eindpunt van alle oorzaken

mortaliteit, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte of coronaire revascularisatie

- Tijd tot het eerste optreden van niet-fataal MI
- Tijd tot fatale MI
- Tijd tot eerste optreden van niet-fatale beroerte
- Tijd tot een fatale beroerte
- Tijd tot eerste optreden van (fatale + niet-fatale) hemorragische beroerte
- Tijd tot eerste optreden van (fatale + niet-fatale) niet-hemorragische

beroerte

- Tijd tot ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris
- Tijd tot eerste optreden van nieuw optredende diabetes mellitus type 2

gedefinieerd

volgens een of meer van de volgende criteria volgens de huidige

Richtlijnen van de American Diabetes Association (ADA) (ADA, 2014):

1. Nuchtere plasmaglucose ≥ 126 mg / dl (7,0 mmol / l). Vasten is gedefinieerd als geen calorie-inname gedurende ten minste 8 uur; * of
2. Twee uur postprandiale glucose ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l) tijdens een orale glucosetolerantietest zoals gedefinieerd in de ADA-richtlijnen; * of
3. HbA1C-meting $\geq 6,5\%$ (48 mmol / mol); * of
4. Bij een patiënt met klassieke symptomen van hyperglykemie of hyperglykemische crisis, een willekeurige plasmaglucose ≥ 200 mg / dL (11.1 mmol / L).

* Opmerking: bij afwezigheid van eenduidige hyperglykemie, diagnose vereist 2 abnormale testresultaten van hetzelfde monster of in de 2 afzonderlijke testresultaten.

Secundaire eindpunten voor lipiden en biomarkers voor de werkzaamheid:

- Procentuele verandering vanaf baseline tot maand 6 in LDL-C
- Procentuele verandering vanaf baseline tot maand 6 in hs-CRP
- Absolute verandering van baseline tot maand 12 in HbA1C bij patiënten in de onvoldoende gecontroleerde werkzaamheid van diabetes (patiënten met type 2 diabetes mellitus en een HbA1C van 7% of hoger bij baseline)

Tijdpunten van evaluatie van dit eindpunt

Tijd tot eerste optreden van een samengesteld eindpunt van mortaliteit door alle oorzaken,
niet-fatale MI, niet-fatale beroerte of coronaire revascularisatie.

Veiligheidseindpunten:

- AE's (inclusief spiergerelateerde AE's, nieuw optredende of verslechterende type 2 diabetes mellitus en neurocognitieve bijwerkingen), hartslag, bloeddruk (BP) en klinische laboratoriummetingen
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in geglycosyleerd hemoglobine, type A1C (HbA1C) en nuchtere serumglucose op maand 3, 12 en aan het einde van de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

bempedoïne zuur (ETC-1002) is een orale, eerste in zijn klasse, kleine molecuul die ontworpen is om lagedichtheidlipoproteïne-cholesterol (LDL-C) te verlagen. Het remt adenosinetrifosfaat-citraat-lyase (ACL), een enzym vóór 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reductase in het cholesterolbiosyntheseproces. bempedoïne zuur remt, net als statines, de cholesterol synthese en reguleert de LDL-C-receptoren. Anders dan statines remt bempedoïne zuur de cholesterol synthese in spierweefsel niet, daarom wordt verwacht dat negatieve spiergerelateerde bijwerkingen gerelateerd aan gebruik van statine kunnen worden vermeden door het gebruik van bempedoïne zuur. Patiënten die statine-intolerant zijn hebben een onbeantwoorde medische behoefte aan therapeutische opties die het LDL-C te verlagen en hun risico op een cardiovasculaire aandoening (CVD) verminderd. Recente mechanistische en klinische gegevens suggereren dat bempedoïne zuur aan deze medische behoefte kan bijdragen met een alternatieve niet-statine die eenmaal daags wordt toegediend. Dit fase 3-onderzoek wordt uitgevoerd als onderdeel van een uitgebreid fase 3-programma om te bepalen of bempedoïne zuur het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE, major adverse cardiovascular events) kan verminderen bij patiënten met, of met een hoog risico op, een CVD die geen statines kunnen verdragen.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Evalueren of een langetermijnbehandeling met bempedoïne zuur 180 mg/dag versus placebo het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE) kan verminderen bij patiënten met, of met een hoog risico op, een CVD die geen statines kunnen verdragen. Dit wordt beoordeeld met een samengesteld primair werkzaamheidseindpunt die tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair (CV) overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte, of coronaire revascularisatie omvat.

Secundair:

- Evalueren of een langetermijnbehandeling met bempedoïne zuur 180 mg/dag versus placebo het risico op andere klinische eindpunten van CV-morbiditeiten, -mortaliteiten en mortaliteit ongeacht oorzaak verminderd.
- Evalueren van het effect van een langetermijnbehandeling met bempedoïne zuur 180 mg/dag versus placebo op lage-dichtheid-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) en hoog-gevoelige C-reactieve proteïne (hsCRP)
- Evalueren van de langetermijnveiligheid en -verdraagzaamheid van bempedoïne zuur 180 mg/dag in vergelijking met placebo
- Evalueren van de 12 maanden durende werkzaamheid van behandeling met bempedoic acid 180 mg / dag versus placebo bij absolute verandering in hemoglobine A1c (HbA1C) in de onvoldoende gecontroleerde diabetespopulatie (patiënten met type 2 diabetes mellitus en met een HbA1C van 7% of hoger op basislijn)
- Evalueren van de langetermijnbehandeling met bempedoïne zuur 180 mg/dag

versus placebo op verminderd risico op nieuw begin diabetes.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgegroepeerd onderzoek. Screening (bezoek S1) vindt ongeveer 5 weken voorafgaand aan dag 1 (bezoek B1) plaats, maar kan nog eens 5 weken worden verlengd als dit nodig is om de achtergrondtherapie met geneesmiddelen aan te passen of om andere redenen. Alle geschikte patiënten komen terug in week -4 (bezoek S2) om een inlooperperiode van 4 weken te starten eenmaal daags; hierin worden de verdraagzaamheid en therapietrouw voor het IMP beoordeeld. Op dag 1 (bezoek B1) worden er ongeveer 12.604 geschikte patiënten gerandomiseerd in een verhouding 1:1 om eenmaal daags dubbelblind bempedoïne zuur 180 mg (n = 6.302) of placebo (n = 6.302) te ontvangen. Gerandomiseerde patiënten leggen onderzoeksbezoeken af in maand 1 (bezoek B2), maand 3 (bezoek B3) en maand 6 (bezoek B4). Na maand 6 is er elke 3 maanden een contactmoment met de patiënt (een telefoongesprek of een bezoek aan het ziekenhuis) gedurende de resterende tijd van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding 1:1 om eenmaal daags dubbelblind bempedoïne zuur 180 mg of placebo te ontvangen. De geschatte insluitingsperiode is ongeveer 30 maanden. Geschat wordt dat de gemiddelde behandelingsduur ongeveer 42 maanden zal zijn (3,5 jaar), waarbij alle patiënten minimaal 24 maanden (2 jaar) in het onderzoek blijven en sommige patiënten ongeveer 57,5 maanden (4,75 jaar). Het onderzoek duurt voort totdat aan alle 3 criteria voor onderzoeksafsluiting is voldaan, zoals staat beschreven in sectie 6.5 van het protocol. Afhankelijk van de cijfers van de opgebouwde eindpunten in dit onderzoek kan de onderzoeksduur korter of langer zijn. De geschatte totale duur van het onderzoek (eerste bezoek van eerste patiënt tot laatste bezoek laatste patiënt) is ongeveer 57,5 maanden (4,75 jaar).

Inschatting van belasting en risico

Een van de redenen voor dit onderzoek is om meer te weten te komen over de mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel. Omdat bempedoïne zuur een experimenteel geneesmiddel is, zijn op dit moment niet alle bijwerkingen bekend en er bestaat een risico op het optreden van zeldzame of eerder onbekende bijwerkingen. Patiënten kunnen bijwerkingen hebben van het onderzoeksmiddel of van de tests en procedures die in dit onderzoek worden uitgevoerd. Bijwerkingen verschillen doorgaans van persoon tot persoon, en kunnen variëren van licht tot zeer ernstig.

Tot op heden hebben ongeveer 700 patiënten met verhoogde cholesterolwaarden ten minste één dosis bempedoïne zuur ontvangen, waarbij de doses verschilden van 2,5 mg tot 240 mg gedurende maximaal 12 weken. Over het algemeen was het aantal bijwerkingen dat werd gemeld door patiënten die bempedoïne zuur ontvangen

gelijk aan het aantal bijwerkingen dat werd gemeld door patiënten die een placebo ontvingen.

Er is geen garantie dat de proefpersoon enig medisch voordeel heeft bij deelname aan dit onderzoek. Zijn/haar gezondheid kan verbeteren, hetzelfde blijven of achteruitgaan. De informatie die we over het onderzoeksmiddel te weten komen, kan andere mensen met een cardiovasculaire ziekte in de toekomst echter helpen.

Contactpersonen

Publiek

Esperion THERapeutics Inc.,

3891 Ranchero Drive Suite 150
Ann Arbor MI48108
US

Wetenschappelijk

Esperion THERapeutics Inc.,

3891 Ranchero Drive Suite 150
Ann Arbor MI48108
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. Geïnformeerde schriftelijke toestemming gegeven voorafgaand aan enige onderzoeksspecifieke procedure.
2. Door de patiënt gerapporteerde statine-intolerantie (SI), door een nadelige veiligheidseffect dat begon of toenam tijdens statinetherapie en dat verdween of verbeterde toen de statinetherapie werd stopgezet, resulterend in een onvermogen om te verdragen:
 - 2 of meer statines bij elke dosis, of
 - 1 statine bij elke dosis en niet bereid om een tweede statine te proberen of geadviseerd door een arts om niet een tweede statine te proberen.Let op: patiënten die nu een zeer lage dosis statine-therapie verdragen (een gemiddelde dagelijkse dosis rosuvastatine < 5 mg, atorvastatine < 10 mg, simvastatine < 10 mg, lovastatine < 20 mg, pravastatine < 40 mg, fluvastatine < 40 mg of pitavastatine < 2 mg) worden beschouwd als intolerant voor deze lage dosis statine. Patiënten mogen deze zeer lage-dosis-statine-therapie blijven gebruiken tijdens het onderzoek als deze stabiel is (ten minste 4 weken voorafgaand aan screening gebruikt) en goed wordt verdragen.
3. Schriftelijke bevestiging door zowel patiënt als onderzoeker dat de patiënt statine-intolerant is zoals hierboven omschreven en weten dat het voordeel van het gebruik van statine het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (MACE, major adverse cardiovascular events) inclusief overlijden kan beperken, en ook weten dat er veel andere patiënten zijn die niet in staat zijn een statine te verdragen maar die wel in staat zijn een andere statine of andere dosis te verdragen.
4. Leeftijd ≥ 18 jaar of wettelijk meerderjarig op basis van landelijke wetgeving (welke hoger is), en ≤ 85 jaar, in week -5 (bezoek S1).
5. Mannen, en vrouwen die niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen moeten een van de volgende kenmerken hebben:
 - Natuurlijk postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als ≥ 1 jaar zonder menstruatie en:
 - o ≥ 55 jaar, of
 - o < 55 jaar met follikelstimulerend hormoon (FSH) $\geq 40,0$ IE/L, of
 - Chirurgisch steriel, waaronder hysterectomie, bilaterale ovariëctomie, en/of afbinden van de eileiders, of
 - Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na afloop van de behandeling, waaronder:
 - o orale, injectie of implantatie anticonceptiemiddelen,
 - o plaatsing van een spiraaltje met of zonder hormonen,
 - o barrièremethoden, waaronder condoom of pessarium met zaaddodend schuim of zaaddodende gel,
 - o mannelijke partner met vasectomie die de enige partner is van de patiënt,
 - o volledige onthouding (hieronder vallen niet periodieke onthouding,

kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermale methode, postovulatiemethode of terugtrekking).

Er zijn geen protocolspecifieke anticonceptievereisten voor mannen met een partner die zwanger kan worden., 6. Nuchtere LDL-C ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) en ≤ 190 mg/dl (4,9 mmol/l) in week -5 (bezoek S1) bij stabiele (4 weken voorafgaand aan het bezoek S1) en geoptimaliseerde LDL C-verlagende achtergrondtherapieën die een zeer lage dosis statine kunnen omvatten (zie bovenstaande definitie), ezetimibe, niacine, galzuurharsen, fibraten en/of 'proproteïne convertase subtilisin kexin type 9'-remmers (PCSK9-remmers).

Opmerking: Een enkele herhaling van LDL-C mag worden afgerond voorafgaand aan het starten van de enkelblinde inlooperperiode. Voor die patiënten die een herhaalde LDL-C krijgen, wordt de herhalingswaarde gebruikt om de geschiktheid te bepalen., 7. Voorgeschiedenis van, of hoog risico op CVD (cardiovasculaire aandoening) inclusief gedocumenteerd bewijs van een of meer van de volgende:

A. Gedocumenteerde Voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoening

- Coronaire hartziekte, gedefinieerd door:

- o MI (MI met ST-verhoging of MI zonder ST-verhoging) dat langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening heeft plaatsgevonden, of

- o Percutane coronaire of chirurgische coronaire revascularisatie die langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening heeft plaatsgevonden, of

- o Angiografische stenose van $> 50\%$ in ten minste 1 grote kransslagader (natuurlijk bloedvat of graft), zoals gedocumenteerd met selectieve coronaire angiografie of CT-angiografie (CTA), of

- Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (PAD), gedefinieerd door:

- o Perifere vasculaire ziekte met symptomen van claudicatio of ischemie lidmaat met enkel-/arm-index $< 0,9$ gemeten in rust, uitgevoerd door een vasculair laboratorium of met angiografie (met inbegrip van CTA) en die $\geq 50\%$ stenose laat zien ((enkel-/arm-index wordt gemeten na een periode van rust en met de patiënt op zijn rug positie met behulp van een Doppler-apparaat)

of

- o Perifere arteriële revascularisatie (chirurgisch of percutaan) die langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening heeft plaatsgevonden, of

- o Abdominaal aorta-aneurysma bevestigd door beeldvorming of reparatie van aorta-aneurysma, dat langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening heeft plaatsgevonden, of

- o Amputatie van onderste extremiteit door perifere vaatziekte, die langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening heeft plaatsgevonden, of

- Cerebrovasculaire atherosclerose gedefinieerd door:

- o Ischemische beroerte die langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening heeft plaatsgevonden, of

- o Carotisendarterectomie, carotis-stenting of meer dan 70% stenose in een halsslagader bepaald door carotis-echografie of angiografie, die langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening heeft plaatsgevonden, of

- Hoog risico op een CVD, gedefinieerd door:

- o Reynolds Risk-score $> 30\%$ of een SCORE Risk-score $> 7,5\%$ gedurende 10 jaar, of

- Coronaire calciumscore > 400 Agatston-eenheden (AU) op enig moment in het

verleden.

- Patienten met type 1 of type 2 diabetes, met een leeftijd >65 jaar (vrouw) of > 60 jaar (man).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen komen niet in aanmerking om deel te nemen:

1. Totaal nuchter TG > 500 mg/dl (5,6 mmol/l) in week -5 (bezoek S1)

Opmerking: Een enkele herhaling van TG mag worden afgerond voorafgaand aan het starten van de enkelblinde inlooperperiode. Voor die patiënten die een herhaalde TG krijgen, wordt de herhalingswaarde gebruikt om de geschiktheid te bepalen.

2. Nierfunctiestoornis of een glomerulonefropatie gedefinieerd als nefritisch of nefrotisch syndroom, met inbegrip van geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR, met door het centraal laboratorium bepaalde Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]-formule) < 30 ml/min /1,73 m² in week -5 (bezoek S1).

Opmerking: Een enkele herhaling van eGFR mag worden afgerond voorafgaand aan randomisatie. Voor die patiënten die een herhaalde eGFR krijgen, wordt de herhalingswaarde gebruikt om de geschiktheid te bepalen.

3. Vormen van een CVD die een van de volgende omvatten:

a. Recent (binnen 90 dagen voorafgaand aan of tijdens screening) acute CVD-gebeurtenissen inclusief, maar niet alleen, voorbijgaande ischemische aanval (TIA), MI, coronair revascularisatie, perifere arteriële revascularisatie, ischemische beroerte, halsslagader-endarteriëctomie, halsslagader stent.,

b. Recent (binnen 90 dagen voorafgaand aan screening) instabiele of symptomatische hartritmestoornissen (inclusief bijbehorende wijzigingen in geneesmiddelen). Patiënten met stabiele, goed gecontroleerde atriale aritmieën mogen aan het onderzoek deelnemen.

c. Patiënten met een geïmplanteerde pacemaker of een geïmplanteerde automatische cardioverter-defibrillator komen mogelijk in aanmerking als de onderzoeker hen geschikt bevindt (langer dan 90 dagen voorafgaand aan screening stabiel zijn),

d. Functioneel hartfalen klasse IV volgens New York Heart Association (NYHA),

e. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als zittende systolische bloeddruk (SBP) ≥ 180 mmHg en/of diastolische bloeddruk (DBP) ≥ 110 mmHg, V Geplande coronaire revascularisatie (patiënt kan 3 maanden na de ingreep opnieuw worden gescreend).

Opmerking: Naar het inzicht van de onderzoeker kan de bloeddrukmedicatie worden aangepast en/of kunnen er aanvullende bloeddrukbeoordelingen worden uitgevoerd voorafgaand aan randomisatie, waarbij de herhalingswaarde gebruikt wordt om de geschiktheid te bepalen. Alternatief is dat patiënten opnieuw kunnen worden gescreend als de bloeddrukstatus gewijzigd is.

4. HbA1C $\geq 10\%$ in week -5 (bezoek S1).
5. Ongecontroleerde hypothyreoïdie, met inbegrip van schildklierstimulerend hormoon (TSH) $> 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) in week -5 (bezoek S1).
Opmerking: Naar het inzicht van de onderzoeker kan de schildkliervervangingstherapie worden aangepast en/of kunnen er aanvullende TSH-metingen worden uitgevoerd voorafgaand aan randomisatie, waarbij de herhalingswaarde gebruikt wordt om de geschiktheid te bepalen.
6. Leverschade of dysfunctie, waaronder:
 - a) Positieve serologie voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) en/of hepatitis C-antilichamen (HCV-ABVivi) in week -4 (bezoek S2), of
 - b) alanine-aminotransferase (ALT) en/of aspartaataminotransferase (AST) $\geq 2,0 \times$ ULN in week -5 (bezoek S1).Opmerking: Naar het inzicht van de onderzoeker kan een enkele herhaling van ALT en/of AST worden afgerond voorafgaand aan randomisatie. Voor die patiënten die een herhaalde ALT en/of AST krijgen, wordt de herhalingswaarde gebruikt om de geschiktheid te bepalen. Als een test op hepatitis C-antilichaam positief is, maar de optionele Hepatitis C-RNA-test is negatief, kan een patiënt worden ingeschreven.
7. Gastro-intestinale aandoeningen of procedures (met inbegrip van chirurgische ingrepen voor gewichtsverminderend doel, bijv. Lap-Band® of gastrische bypass) die van invloed kunnen zijn op geneesmiddelopname.
8. Hematologische stoornissen of stollingsstoornissen of een hemoglobine waarde (Hgb) < 10 g/dl in week -5 (bezoek S1).
9. Actieve maligniteit, waaronder die maligniteiten waarvoor operatie, chemotherapie en/of bestralingen nodig waren in de afgelopen 5 jaar. Niet uitgezaaid basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid en carcinoma in situ van de baarmoederhals zijn toegestaan.
10. Onverklaarbare creatine-kinase (CK) $> 3 \times$ ULN in week -5 (bezoek S1), (d.w.z. niet gerelateerd aan recent trauma of fysiek inspannende activiteiten). Patiënten met een onverklaarbare CK-verhoging moeten een enkele herhaling van CK hebben van $\leq 3 \times$ ULN voorafgaand aan randomisatie.
11. Voorgeschiedenis van misbruik van drugs, alcohol, amfetamine en derivaten, of cocaïne in de laatste 2 jaar. Patiënten met amfetaminederivaten voorgeschreven door en onder behandeling van een zorgverlener kunnen worden ingeschreven na evaluatie door de onderzoeker.
12. Bloedtransfusie, ongeacht de reden, binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie.
13. Gebruik van experimentele middelen (onderzoeksmiddelen) binnen 30 dagen voorafgaand aan screening of 5 halfwaardetijden, welke van deze langer duurt.
14. Randomisatie naar een ander fase 3 klinisch onderzoek met bempedoïne zuur.
15. Gebruik van, of voornemens te starten met, de volgende niet toegestane therapieën/supplementen tijdens het onderzoek:
 - Mipomersen (moet ten minste 6 maanden voorafgaand aan week -5 worden gestopt [bezoek S1]), lomitapide of aferesetherapie (moet ten minste 3 maanden voorafgaand aan week -5 worden gestopt [bezoek S1]),
 - Rode-gist-rijst-complex (moet ten minste 2 weken voorafgaand aan week -5 worden gestopt [bezoek S1]),

- Statines zijn niet toegestaan in een gemiddelde dagelijkse dosis rosuvastatine ≥ 5 mg, atorvastatine ≥ 10 mg, simvastatine ≥ 10 mg, lovastatine ≥ 20 mg, pravastatine ≥ 40 mg, fluvastatine ≥ 40 mg of pitavastatine ≥ 2 mg.
16. Geplande start of dosisaanpassingen van deze toegestane geneesmiddelen minder dan 4 weken voorafgaand aan screening en tijdens het klinisch onderzoek (stabiel gebruik van deze geneesmiddelen is toegestaan):
- Statines zijn alleen toegestaan met een gemiddelde dagelijkse dosis rosuvastatine <5 mg, atorvastatine <10 mg, simvastatine <10 mg, lovastatine <20 mg, pravastatine <40 mg, fluvastatine <40 mg of pitavastatine <2 mg, (moet stabiel zijn ten minste 4 weken voorafgaand aan Week -5 [Bezoek S1])
 - Andere lipide regulerende medicijnen of supplementen (moet minstens 4 stabiel zijn weken voorafgaand aan Week -5 [Bezoek S1])
 - PCSK9-remmers (moeten ten minste 12 weken vóór week -5 stabiel zijn [Bezoek S1])
17. Gebrek aan therapietrouw (dwz minder dan 80% van geplande doses) met IMP (enkelblinde placebo) tijdens de inlooperperiode.
18. Gebrek aan tolerantie met IMP (enkelblinde placebo) tijdens de run-in Periode.
19. Een medische of situationele (dwz geografische) bevinding dat in de mening van de onderzoeker kan de veiligheid of het vermogen van de patiënt aantasten voltooi het onderzoek.
20. Een werknemer of aannemer van de faciliteit die het onderzoek uitvoert, of gezinslid van de hoofdonderzoeker, co-investigator, of Sponsor.
21. Zwanger, borstvoeding geven of van plan zijn om binnen 90 dagen na laatste IP of na afloop van de studie zwanger te worden.

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:	03-05-2017
Aantal proefpersonen:	828
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not applicable
Generieke naam:	Bempedoïne zuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2022

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	EUCTR2016-003485-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02993406
CCMO	NL59585.056.16