

Een gerandomiseerde, dubbelblinde studie om de werkzaamheid en veiligheid te vergelijken van een vaste combinatie van fenofibrate en metformine versus rosiglitazon bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en dyslipidemie.

Gepubliceerd: 30-05-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Primair doel: Onder omstandigheden van eerstelijns behandeling bij diabetesmedicatie naïeve/vrije patiënten (geen behandeling met diabetesmedicijnen in de afgelopen 6 maanden) met type 2 diabetes mellitus en dyslipidemie, om aan te tonen dat:- de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30160

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fenofibrate en metformine VC vs rosiglitazon. Nr: C LF23-0121 05 01

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

suikerziekte en een verstoorde vethuishouding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Fournier Laboratories

Overige ondersteuning: farmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetes mellitus type 2 en dyslipidemie, rosiglitazone, vaste combinatie van fenofibrate en metformin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire criteria: HbA1c, TG

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire criteria:

Werkzaamheidsparameters:

- FPG,
- TC, HDL-C, LDL-C, Non-HDL-C, LDL deeltjesgrootte, Apo AI, Apo B, Apo CIII,
- Lichaamsgewicht.

Veiligheidsparameters:

- Ongewenste voorvallen,
- Medisch onderzoek met inbegrip van aanwezigheid van perifeer oedeem en vitale functies,
- Bloedonderzoek: RBC, hemoglobine, hematocriet, bloedplaatjes, WBC en bloedbeeld,
- Biochemische tests: CPK, AST, ALT, Gamma GT, alkaline fosfatase, totaal bilirubine, creatinine, urinezuur.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een optimale controle van personen met type 2 diabetes mellitus (T2DM) om de macrovasculaire en microvasculaire complicaties te voorkomen vereist een multifactoriële aanpak en bevat controle van hyperglycemie, hypertensie, lichaamsgewicht en het geassocieerd abnormale lipide profiel. Slechts recent wordt het belang van dyslipidemie als een belangrijke risicofactor voor een coronaire hartziekte bij diabetici erkend.

Tot op heden werd er geen vast combinatie van fenofibraat met metformin geregistreerd, alhoewel het voorschrijven van beide producten voor een zelfde diabetes patiënt algemeen wordt aangeraden.

Gebaseerd op de complementaire effecten van fenofibraat en metformin en op de individuele veiligheid, werd er door Fournier een combinatie tablet met deze twee producten ontwikkeld in de hoop dat dit bijkomende klinische voordelen oplevert zowel als een verbetering van een juist gebruik van deze medicijnen wegens het kleiner aantal in te nemen tabletten. Deze vaste combinatie bevat 160 mg fenofibraat met verschillende hoeveelheden van metformin. Het globale objectief van het klinische ontwikkelingsplan is de evaluatie van de effectiviteit en de veiligheid van vaste combinaties van fenofibraat met metformin bij patiënten met zowel T2DM als dyslipidemie (type IIb/IV).

Voor een meer volledige achtergrond van het onderzoek verwijzen we naar de uitgebreidere engelse tekst verderop in het ABR formulier.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Onder omstandigheden van eerstelijns behandeling bij diabetesmedicatie naïeve/vrije patiënten (geen behandeling met diabetesmedicijnen in de afgelopen 6 maanden) met type 2 diabetes mellitus en dyslipidemie, om aan te tonen dat:

- de werkzaamheid van een vaste combinatie van fenofibrate en metformine op glykemische controle niet minder is dan die van rosiglitazon
- de werkzaamheid van een vaste combinatie (FC) van fenofibrate en metformine op triglyceride controle groter is dan die van rosiglitazon

Onderzoeksopzet

Methodologie: Deze studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische studie waarbij 2 geneesmiddelen toegediend d.m.v. titreringsgedurende 2 perioden van elk 12 weken, periode 1 en periode 2, worden vergeleken.

De studiemedicatie zal bestaan uit concomiterende toediening van actieve fenofibrate en metformine FC + placebo rosiglitazon of actieve rosiglitazon + placebo fenofibrate en metformine FC.

Dubbelblind op het product (niet de dosering), dubbel placebo.

In Periode 1 zullen de patiënten dagelijks *s ochtends 2 tabletten (1 actief en 1 placebo) innemen en *s avonds 1 tablet (actief of placebo), dat is in totaal 3 tabletten per dag.

In Periode 2 zullen de patiënten dagelijks *s ochtends en *s avonds 2 tabletten (1 actief en 1 placebo) innemen en 1 tablet (actief of placebo) tussen de middag, dat is in totaal 5 tabletten per dag.

Actieve geneesmiddelen en doseringen staan in de tabel hieronder:

Fenofibrate en metformine FC (Arm 1)

Periode 1 80 mg fenofibrate + 500 mg metformine tweemaal daags (2 weken)

80 mg fenofibrate + 850 mg metformine tweemaal daags* (4 weken)

Periode 2 54 mg fenofibrate + 850 mg metformine driemaal daags (6 weken)

Rosiglitazon (Arm 2)

Periode 1 4 mg rosiglitazon eenmaal daags (6 weken)

Periode 2 4 mg rosiglitazon tweemaal daags (6 weken)

*Om de verdraagzaamheid door maag en darmen van metformine te verbeteren zal de FC dosering van 80 mg fenofibrate + 850 mg metformine tweemaal daags bereikt worden in periode 1 na 2 weken behandeling met een lagere dosering metformine (500 mg tweemaal daags).

Na een aanlooperperiode van 4 tot 6 weken, met uitsluitend standaard aanbevelingen voor dieet en oefeningen, zullen de patiënten willekeurig worden ingedeeld bij 1 van de 2 armen op de dag van V1. Een afgewogen stratificatie tussen de armen zal worden gemaakt op basis van geslacht (mannelijk/vrouwelijk), concomiterend gebruik van statine (ja/nee), en volgens HbA1c-waarde: $6.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 8\%$ en $8\% < \text{HbA1c} \leq 9.5\%$.

Een Lipid Data Safety Monitoring Board zal worden ingesteld om de lipidewaarden gedurende de gehele studie te controleren. Dit Lipid Data Safety Monitoring Board zal bestaan uit ten minste twee ervaren artsen, onafhankelijk van de deelnemers aan de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een aanlooperperiode van 4 tot 6 weken, met uitsluitend standaard aanbevelingen voor dieet en oefeningen, zullen de patiënten willekeurig worden ingedeeld bij 1 van de 2 armen op de dag van V1. Een afgewogen stratificatie tussen de armen zal worden gemaakt op basis van geslacht (mannelijk/vrouwelijk), concomiterend gebruik van statine (ja/nee), en volgens HbA1c-waarde: $6.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 8\%$ en $8\% < \text{HbA1c} \leq 9.5\%$. Actieve geneesmiddelen en doseringen staan in de tabel hieronder: Fenofibrate en metformine FC (Arm 1) Periode 1 80 mg fenofibrate + 500 mg metformine tweemaal daags (2 weken) 80 mg fenofibrate + 850 mg metformine tweemaal daags* (4 weken) Periode 2 54 mg fenofibrate + 850 mg metformine driemaal daags (6 weken) Rosiglitazon (Arm 2) Periode 1 4 mg rosiglitazon

eenmaal daags (6 weken) Periode 2 4 mg rosiglitazon tweemaal daags (6 weken) *Om de verdraagzaamheid door maag en darmen van metformine te verbeteren zal de FC dosering van 80 mg fenofibrate + 850 mg metformine tweemaal daags bereikt worden in periode 1 na 2 weken behandeling met een lagere dosering metformine (500 mg tweemaal daags).

Inschatting van belasting en risico

Belasting: 5 bezoeken afleggen aan het onderzoekscentrum.
Het screeningbezoek zou 1,5 uur duren en de andere bezoeken 1 uur.
Bij deze bezoeken wordt er telkens een bloedstaal genomen.

De risico's van fenofibrate, metformin en rosiglitazone apart zijn bekend, zie de SmPCs van deze apart geregistreerde producten.

Contactpersonen

Publiek

Fournier Laboratories

Anngrove, Carrigtwohill
Co. Cork
Ierland

Wetenschappelijk

Fournier Laboratories

Anngrove, Carrigtwohill
Co. Cork
Ierland

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

Bij de inclusie (V0):

1. Man of vrouw tussen de 18 en 75 jaar,
2. Met type 2 diabetes mellitus en dyslipidemie die onvoldoende controleerbaar is met een veranderde levensstijl (dieet en oefeningen),
3. Met de volgende diabetesmedicatie status:
 - Diabetesmedicatie-naïeve patiënten: die nooit eerder diabetesmedicatie hebben gebruikt, of,
 - Diabetesmedicatie-vrije patiënten: die geen diabetesmedicatie hebben gebruikt in de afgelopen 6 maanden,
4. Een ondertekend formulier geïnformeerde toestemming.

Bij de randomisatie (V1):

5. FPG ≥ 126 mg/dL dL (≥ 7.0 mmol/L) en < 300 mg/dL (< 16.7 mmol/L). De glykemische status van de patiënten zal worden bevestigd op basis van twee FPG toetsen, BV0 en BV1,
6. HbA1c $\geq 6.5\%$ en $\leq 9.5\%$,
7. Hypertriglyceridemie met of zonder hypercholesterolemie, gedefinieerd door TG ≥ 150 mg/dL en ≤ 400 mg/dL (TG ≥ 1.69 mmol/L en ≤ 4.52 mmol/L), getoetst bij BV1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria

Een patiënt met een van de volgende aandoeningen zal niet mee kunnen doen aan de trial:

1. Bekend met type 1 diabetes,
2. Met een LDL-C > 130 mg/dL (3.35 mmol/L),
3. In secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen,
4. BMI > 40 kg/m²,
5. Vrouwen die de menopauze nog niet gehad hebben als ze niet chirurgisch gesteriliseerd zijn (bijvoorbeeld tweezijdig afgebonden eileiders, tweezijdig of twee maal eenzijdig verwijderde eierstokken, verwijderde baarmoeder), of die geen afdoende anticonceptie gebruiken,
6. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven,
7. Bekende overgevoeligheid voor fibraten, metformine, rosiglitazon of een van hun bestanddelen of bekende fotoallergische of fototoxische reacties op een behandeling met fibraten of ketoprofen,
8. Bekende allergie voor pinda- of zonnebloemolie of sojalecithine of aanverwante producten vanwege het gevaar op overgevoeligheidsreacties,

9. Een onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen minder dan 30 dagen voor de inclusiedatum,
 10. Niet in staat of niet bereid zich te houden aan het protocol en de standaard aanbevelingen voor dieet en oefeningen,
 11. Vermoedelijk zich terugtrekken uit de studie voordat deze voltooid is.
- Concomiterende medicatie:
12. In de 6 maanden voor de randomisatie behandeld met diabetesmedicatie,
 13. In de 2 maanden voor de randomisatie behandeld met een lipideverlagend geneesmiddel (behalve statinen). Patiënten die statinen gebruikten voor de inclusie kunnen deelnemen indien de dosering niet de maximale dagelijkse dosering overschrijdt die is toegestaan in de studie (zie Appendix 2) en gedurende de studie constant wordt gehouden.
 14. In de 2 maanden voor de randomisatie behandeld met cyclosporin A, en eventuele andere immunosuppressieve medicijnen, met proteaseremmers (indinavir, ritonavir, saquinavir, *), voor obesitas met een medische behandeling (orlistat, sibutramine*) en/of chirurgische ingreep (gastroplastiek, bypass,*), met rifampine (inducer van CYP2C8)
 15. Een verandering binnen de laatste 2 maanden voor de randomisatie, en gedurende de studie, in de medicatie die invloed zouden kunnen hebben op het lipide of glykemische profiel,
- Aanverwante ziekten of aandoeningen:
16. Diabetische ketoacidose, diabetisch precoma,
 17. Aanwezige chronische pancreatitis, of een vastgesteld risico of een bekende geschiedenis van acute pancreatitis,
 18. Bekende galstenen zonder galblaasverwijdering,
 19. Significante leveraandoening: AST en/of ALT > 2 keer de bovengrens van de normale waarde (ULN),
 20. Aandoening aan het spierskeletstelsel met verhoogd creatine fosfokinase (CPK) > 3 keer ULN,
 21. Nierfalen of nierstoornis gedefinieerd door een creatinine clearance < 60 mL/min zoals berekend met het Cockcroft-Gault algoritme: $\text{creatinine clearance} = [(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (kg)}] / 7,2 \times \text{serum creatinine (mg/L)}$ voor mannen en $[\times 0.85]$ voor vrouwen,
 22. Acute aandoeningen die de nierfunctie zouden kunnen aantasten (bijvoorbeeld uitdroging, ernstige infectie, shock, intravasculaire toediening van geïodeerde contrastvloeistoffen),
 23. Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken zoals een ademhalingsstoornis,
 24. Bekend congestief hartfalen of een anamnese van congestief hartfalen (klasse I tot IV),
 25. Bekend abnormale schildklierhormoonwaarden, of een hoge waarde van schildklier stimulerend hormoon (TSH). (klinische euthyroidie patiënten die stabiele vervangingsdoses schildklierhormoon gebruiken komen wel in aanmerking voor inclusie),
 26. Andere, niet onder controle zijnde, endocriene of stofwisselingsaandoening waarvan bekend is dat deze serum-lipiden of lipoproteïnen beïnvloedt,
 27. Patiënten die bijzonder gevoelig zijn voor hypoglykemische effecten, zoals verzwakte of ondervoede patiënten, acute alcoholvergiftiging, excessief alcoholgebruik,
 28. Bekende maagzweer of darmzweer of darmziekte in de drie maanden voorafgaand aan de randomisatie waardoor de opname door de darm van de medicatie gewijzigd zou kunnen zijn,
 29. Een andere ernstige ziekte zoals kanker of een degeneratieve ziekte die de evaluatie van

of deelname aan de studie zou kunnen beperken,
Bovendien zijn bij patiënten van jonger dan 35 jaar de volgende exclusiecriteria van toepassing

30. Body mass index < 25 kg/m²,

31. Ooit behandeld met insuline,

32. Familiegeschiedenis van type 1 diabetes.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-02-2007
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AVANDIA 4 mg comprimés pelliculés
Generieke naam:	rosiglitazone
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LF23-0121 fenofibrate/metformin 54/850 mg
Generieke naam:	vaste combinatie fenofibrate/metformin 54/850 mg
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LF23-0121 fenofibrate/metformin 80/500 mg

Generieke naam: vaste combinatie fenofibrate/metformin 80/500 mg
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LF23-0121 fenofibrate/metformin 80/850 mg
Generieke naam: vaste combinatie fenofibrate/metformin 80/850 mg

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-05-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2006
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2006
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-10-2006
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-11-2006
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2006
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

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	EUCTR2005-006060-63-NL
CCMO	NL12150.003.06