

Een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de effecten van JNJ 28431754 op de cardiovasculaire resultaten bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus.

Gepubliceerd: 06-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Bij patiënten met T2DM, met onvoldoende glykemische controle, met een voorgeschiedenis of hoog risico op CV aandoening: Primaire doelstellingen*evaluatie van het effect van canagliflozine plus standaard verzorging ten opzichte van placebo plus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36405

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CANVAS: CANagliflozin cardioVascular Assessment Studie

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

suiker, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculaire resultaten, type 2 diabetes mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De hypothese van CV risicoreductie voor canagliflozine zal worden geëvalueerd op basis van de voorvallen in het samengestelde CV eindpunt van MACE (CV dood, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte). Een onafhankelijke

Eindpuntberoordelingscommissie zal alle voorvallen evalueren die zouden kunnen behoren tot het gespecificeerde CV eindpunt. Alleen de voorvallen waarvan de commissie, met behulp van de methodologie en definities in het charter van die commissie, bepaalt dat ze behoren tot een gespecificeerd eindpunt, worden opgenomen in de primaire analyse.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid: HbA1c, FPG, systolische en diastolische bloeddruk, lichaamsgewicht, albuminurie, eGFR, en nuchtere plasmalipidenspiegel. De verandering t.o.v. de uitgangswaarden in HbA1c, FPG, systolische en diastolische bloeddruk, lichaamsgewicht, albuminurie, en eGFR en het percentage verandering in nuchtere plasmalipidenspiegel zal worden geëvalueerd. De verhouding albumine/creatinine (na de eerste ochtendplas) zal worden gemeten en geclassificeerd. Het percentage patiënten met progressie (> of = 1 stap) van albuminurie zal worden geëvalueerd. Metingen voor evaluatie

van HOMA B en de verhouding pro-insuline/insuline zullen worden geregistreerd bij een subset van ongeveer 1.200 patiënten (in bepaalde centra) die geen insuline kregen in het begin.

De veiligheid en verdraagbaarheid zullen worden geëvalueerd op de basis van de algemene incidentie van bijwerkingen en incidentie van specifieke bijwerkingen, het percentage stopzetting wegens nadelige voorvallen, de incidentie van CV voorvallen, de incidentie van klinisch belangrijke veranderingen in klinische laboratoriumtests, ecg, vitale parameters, medisch onderzoek en lichaamsgewicht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Canagliflozine (JNJ-28431754) is een orale actieve remmer van de natrium-glucose-transporter 2 (SGLT2) die ontwikkeld wordt als oraal antihyperglykemisch middel (AHA) voor de behandeling van patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM). De doelstellingen van dit onderzoek (CANVAS) zijn de evaluatie van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid van canagliflozine en het aantonen van een daling in het aantal ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE) bij behandeling met canagliflozine.

Voorafgaand klinisch onderzoek met canagliflozine bij patiënten met T2DM heeft gewezen op een verbetering van de glykemische controle en de nuchtere plasmaspiegel, afname van het lichaamsgewicht, en een verbeterende trend in andere risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, met over het algemeen een goede tolerantie en geschikte veiligheid om de verdere klinische ontwikkeling van dit geneesmiddel te ondersteunen. Met een betere glykemische controle, die op zich voordelen oplevert voor het CV risico (Ray 2009), en de gunstige trends op andere CV risicofactoren inclusief lichaamsgewicht, is de kans dat langdurige behandeling met canagliflozine voordelen heeft voor CV aandoeningen ook hoger.

Doel van het onderzoek

Bij patiënten met T2DM, met onvoldoende glykemische controle, met een voorgeschiedenis of hoog risico op CV aandoening:

Primaire doelstellingen

*evaluatie van het effect van canagliflozine plus standaard verzorging ten opzichte van placebo plus standaard verzorging op het CV risico zoals gemeten door de hazard-ratio (HR) voor een samengesteld eindpunt (MACE inclusief CV dood, niet-fataal MI en niet-fatale beroerte)

*evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van canagliflozine plus standaard verzorging ten opzichte van placebo plus standaard verzorging

Secundaire doelstellingen

*evaluatie van het effect van canagliflozine plus standaard verzorging ten opzichte van placebo plus standaard verzorging:
nuchtere metingen van bèta-celwerking (homeostasemodel-evaluatie [HOMA]-B en de verhouding pro-insuline/insuline); het percentage patiënten met progressieve albuminurie (progressie gedefinieerd als *1 stap, dus geen albuminurie tot micro- of macro-albuminurie of van micro-albuminurie tot macro-albuminurie); de urinaire verhouding albumine/creatinine; nierfunctie (zoals gemeten door de verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]).

*evaluatie van het effect van canagliflozine plus standaard verzorging ten opzichte van placebo plus standaard verzorging na 18 weken en na het einde van de behandelingsperiode op: de glykemische werkzaamheid (HbA1c en FPG); het lichaamsgewicht; de bloeddruk; de nuchtere plasmalipidenspiegel

Onderzoeksopzet

Dit is een adaptief opgezet, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met drie parallelle groepen voor de evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, en CV risico met canagliflozine plus standaard verzorging vergeleken met placebo plus standaard verzorging bij patiënten met T2DM, op een breed bereik van de huidige AHA's, die ofwel een voorgeschiedenis van CV aandoeningen of een hoog risico erop hebben. Tot 18.500 patiënten kunnen gerekruteerd worden, in 2 cohorten, met een onderzoeksduur voor individuele patiënten tot ongeveer 8 jaar. Het onderzoek zal aanvankelijk 4.500 patiënten rekruteren die gerandomiseerd worden voor behandeling met 1 van 2 doses canagliflozine (100 of 300 mg) of placebo, in een 1:1:1 randomisatieverhouding. Er wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd (na ongeveer 4 jaar) door een onafhankelijke Commissie voor opvolging van de gegevens (IDMC) om de uitvoerbaarheid van het onderzoek te evalueren voor het halen van de primaire hypothese van CV voordelen. In dit onderzoek worden onderzoekers geadviseerd om de juiste aanpak van CV risicofactoren te garanderen volgens de standaard richtlijnen voor de verzorging van patiënten met T2DM.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na het slagen voor de initiële screening beginnen alle personen die mogelijk in aanmerking komen aan een inlooperperiode van 2 weken, waarin ze enkelblind placebotabletten krijgen (eenmaal daags toegediend). Patiënten uit de initiële cohort worden willekeurig in een

verhouding van 1:1:1 toegewezen aan 1 van 3 behandelingsgroepen: canagliflozine 100mg, canagliflozine 300mg of overeenkomstig placebo. Op basis van de evaluatie van het canagliflozineprogramma in fase 3 (voor evaluaties van de werkzaamheid en verdraagbaarheid van de doses), kan het zijn dat de ene of de andere dosis niet verder wordt ontwikkeld, en daarom in dit onderzoek niet meer wordt voortgezet. Bovendien kan de IDMC in het onderzoek op basis van de resultaten van de geplande tussentijdse analyse van de initiële cohort aanbevelen om slechts één dosis in dit onderzoek voor te zetten na heropening van de rekrutering. De randomisatie van patiënten bij heropening van de rekrutering zal gebaseerd worden bij toewijzing aan placebo en de voortgezette doses van canagliflozine met een distributie tussen placebo en canagliflozinedosisgroep(en) die volgens de IDMC het onderscheidingsvermogen van het onderzoek zouden maximaliseren.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

1. 37 bezoeken gespreid over 8 tal jaar.
2. 25 bloedafnames gespreid over 8 tal jaar

Risico's:

1. Nevenwerkingen Canagliflozine
2. Risico's van bloedafname
3. Ongekende risico's

De patiënt krijgt gedurende dit onderzoek een intensieve begeleiding van het onderzoeksteam. Verder kan de informatie, die verkregen wordt met dit onderzoek, mogelijk helpen anderen met dezelfde ziekte in de toekomst beter te behandelen.

De patiënt mag de bloedglucosemeter die hij krijgt, houden.

De patiënt krijgt advies en materialen over zijn voeding en lichaamsbeweging, die de behandeling zullen ondersteunen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5000 LT Tilburg
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

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)

Inclusiecriteria bij het selectiebezoek

Man of vrouw met een diagnose van T2DM met HbA1c niveau $>$ of $= 7,0\%$ tot $<$ of $= 10,5\%$ bij de selectie en ofwel (1) momenteel niet op AHA therapie of (2) op AHA monotherapie of combinatietherapie met een goedgekeurde geneesmiddelklasse: bv. sulfonylurea, pioglitazone, metformine, PPAR-agonist, alfa-glucosidaseremmer, GLP-1 analoog, DPP-4-remmer of insuline.

*Voorgeschiedenis of hoog risico op CV aandoening gedefinieerd op basis van ofwel:

*Leeftijd > 30 jaar met gedocumenteerde symptomatische atherosclerotische CV aandoening: inclusief beroerte; MI; opname in het ziekenhuis voor onstabiele angina pectoris; CABG= coronary artery bypass graft; percutane coronaire ingreep (met of zonder stenting); perifere revascularisatie (angioplastiek of chirurgie); symptomatisch met gedocumenteerde hemodynamisch significante carotis- of perifere vasculaire aandoening; of amputatie als gevolg van vasculaire aandoening

*Leeftijd > 50 jaar met 2 of meer van de volgende risicofactoren bepaald bij het selectiebezoek: duur van T2DM van 10 jaar of meer, systolische bloeddruk > 140 mmHg met ten minste één bloeddrukverlagende behandeling, huidige dagelijkse sigarettenroker, gedocumenteerde micro- of macro-albuminurie, of gedocumenteerde HDL-C (%) van < 1 mmol/l (< 39 mg/dl).

Opmerking: een verdeling 70%:30% voor CV-geschiedenis (1e categorie) : risico factoren (2e categorie) zal gebruikt worden. Deze verhouding is globaal en kan dus variëren per regio. het percentage patiënten in deze categorieën zal centraal gemonitord worden.

*Vrouwen mogen niet zwanger zijn of zwanger worden tijdens hun deelname aan de studie.

*Bereid en in staat zijn om de verboden en beperkingen gespecificeerd in dit protocol na te

leven

*De patiënten moeten een formulier voor toestemming na verstrekking van informatie ondertekend hebben waarin ze aangeven dat ze het doel van het onderzoek en de vereiste procedures begrijpen en bereid zijn om deel te nemen aan het onderzoek

*Om deel te nemen aan de optionele component voor farmacogenomisch onderzoek, moeten patiënten het toestemmingsformulier na verstrekking van informatie voor farmacogenomisch onderzoek ondertekend hebben waarin ze aangeven dat ze instemmen met de deelname aan de component farmacogenomisch onderzoek (waar de lokale regelgeving dit toestaat).

Weigering van toestemming voor deze component sluit de deelnemer niet uit van deelname aan het klinische hoofdonderzoek.

Inclusie criterium voor randomisatie

*Patiënten moeten > 80% van hun enkelblinde placebotabletten hebben ingenomen tijdens de 2 weken durende inlooperperiode op dag 1 om in aanmerking te komen voor randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Mogelijke proefpersonen die voldoen aan al de volgende criteria worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

Diabetesgerelateerd/metabolisch

*Voorgeschiedenis van diabetische ketoacidose, T1DM, pancreas- of bèta-celtransplantatie, of diabetes als gevolg van pancreatitis of pancreatectomie

*Gebruik van AHA en geen stabiel behandelingsschema (van producten en doses) gedurende ten minste 8 weken vóór het selectiebezoek

Opmerking: een stabiele insulinedosis is gedefinieerd als geen verandering in het insulinebehandelingsschema (dus type[s] van insuline) en < of = 10% verandering in de gemiddelde totale dagelijkse insulinedosis.

*Nuchtere glucosespiegel in de vingerprik thuis of in het centrum >270 mg/dl (>15 mmol/l) in het begin/op dag 1

*Voor patiënten op een sulfonyleureum of op insuline: nuchtere glucosespiegel in de vingerprik thuis of in het centrum <110 mg/dl (<6 mmol/l) in het begin /op dag 1

Opmerking: patiënten die naar het oordeel van de arts, op basis van een evaluatie van recente zelfcontrolewaarden, voldoen aan één van beide uitsluitingscriteria voor de glucosewaarden bij vingerprik, kunnen binnen 14 dagen terugkeren naar het centrum en gerandomiseerd worden als de resultaten van deze twee vingerprik niet meer voldoen aan de uitsluitingscriteria. Bij patiënten met een glucoseresultaat bij vingerprik >270 mg/dl (>15 mmol/l) kan het AHA behandelingsschema aangepast worden, en ze kunnen opnieuw getest worden als hun behandelingsschema stabiel blijft gedurende ten minste 8 weken.

*Voorgeschiedenis van één of meer ernstige hypoglykemische episodes binnen 6 maanden vóór de selectie

*Voorgeschiedenis van erfelijke glucose-galactosemalabsorptie of primaire renale glucosurie

*Waarde voor schildklierstimulerendhormoon bij inloopbezoek [TSH] <0,2 of >10 mIU/l.

Patiënten die thyroxinesuppletie gebruiken voor schildklierstoornissen moeten een stabiele dosis gebruiken gedurende ten minste 6 weken vóór het begin

Nieren/Cardiovasculair

*Nierziekte die behandeling vereist met immunosuppressieve therapie of een voorgeschiedenis van chronische dialyse of niertransplantaat. Opmerking: patiënten met een voorgeschiedenis van behandelde nierziekte als kind, zonder sequellae, mogen deelnemen

*Myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, revascularisatieprocedure, of cerebrovasculaire accident binnen 3 maanden vóór de selectie, of een geplande revascularisatieprocedure, of voorgeschiedenis van klasse IV hartaandoening volgens de New York Heart Association (NYHA); Zie Bijlage 3, New York Heart Association Classificatie van hartaandoeningen, voor een beschrijving van de klassen

*Resultaten op het ecg met 12 afleidingen die dringende diagnostische evaluatie of interventie vereisen (bv. nieuwe klinisch significante aritmie of geleidingsstoornissen)
Gastro-intestinaal

*Voorgeschiedenis van hepatitis B oppervlakteantigen of positief voor hepatitis C antilichaam (tenzij geassocieerd met gedocumenteerd aanhoudende stabiele/normale aspartaataminotransferaseconcentraties [ASAT] en ALAT), of andere klinisch actieve leveraandoening

*Elke voorgeschiedenis van of geplande bariatrische chirurgie
Laboratoriumtests

*Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73m² bij de selectie (ter beschikking gesteld door het centrale laboratorium)

*Voor patiënten op metformine: Serumcreatinine bij de selectie > of = 1,5 mg/dl (133 µmol/l) voor mannen en > of = 1,4 mg/dl (124 µmol/l) voor vrouwen; of eGFR bij de selectie <60 ml/min/1,73m²,

*ALAT-concentraties >2,0 keer de ULN of totale bilirubine >1,5 keer de ULN, bij de selectie, tenzij naar het oordeel van de onderzoeksarts en zoals overeengekomen met de medische vertegenwoordiger van de opdrachtgever, de resultaten consistent zijn met de ziekte van Gilbert

Andere aandoeningen

*Voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar vóór de selectie (uitzonderingen: plaveisel- en basaalcelcarcinomen van de huid en carcinoom van de baarmoederhals in situ, of een maligniteit dat naar het oordeel van de onderzoeksarts, met instemming van de medische monitor van de opdrachtgever, beschouwd wordt als genezen met minimaal terugvalrisico)

*Voorgeschiedenis van positiviteit voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv)

*De patiënt heeft een huidige klinisch significante hematologische stoornis (bv. symptomatische anemie, proliferatieve beenmergstoornis, trombocytopenie)

*Levensverwachting van de patiënt volgens de onderzoeker minder dan 1 jaar, of elke toestand waardoor naar het oordeel van de onderzoeksarts deelname niet in het belang van de patiënt is, of die de veiligheids- of werkzaamheidsevaluaties gespecificeerd in het protocol zouden kunnen verstoren

*Een ingrijpende operatie (die algemene verdoving vereist) binnen 3 maanden van het selectiebezoek of elke operatie gepland tijdens de verwachte deelname van de patiënt (behalve kleine operaties, nl. ambulant uitgevoerde ingrepen onder lokale verdoving)

*Elke toestand die, naar het oordeel van de onderzoeksarts, het welzijn van de patiënt of het onderzoek in gevaar kan brengen of kan verhinderen dat de patiënt voldoet aan de onderzoeksvereisten

*Huidig gebruik van een verboden therapie: elke andere SGLT2-remmer of gebruik van rosiglitazone in de 8 weken voor screening

*Bekende allergieën, overgevoeligheid, of intolerantie voor canagliflozine of de hulpstoffen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2010
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet bekend
Generieke naam:	Canagliflozine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-012140-16-NL
CCMO	NL30079.018.09