

# Het effect van LY2605541 versus insuline glargine voor patiënten met type 1 diabetes mellitus behandeld met insuline lispro preprandiale: een dubbel-blind, gerandomiseerd, 52 weken durend onderzoek;

Gepubliceerd: 27-03-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het primaire doel is om aan te tonen dat de glykemische controle, zoals gemeten door hemoglobine A1c (HbA1c) bij 52 weken voor LY2605541 is niet inferieur aan insuline glargine, wanneer elke gecombineerd wordt met preprandiale insuline lispro, bij...

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON37811

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

219/402 BIAO IMAGINE 3

### Aandoening

- Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)

### Synoniemen aandoening

type 1 diabetes mellitus (T1DM).

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Eli Lilly

**Overige ondersteuning:** Eli Lilly and Company

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** diabetes type 1, insuline

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Een verandering van HbA1c ten opzichte van baseline tot 52 weken, dat niet onderdoet voor glargine in combinatie met pre-prandiale insuline lispro.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstelling (en) van het onderzoek zijn:

Afgebakende Secundaire doelstellingen:

Doel is aan te kunnen tonen dat LY2605541 superieur is aan insuline glargine (elk toegediend in combinatie met preprandial insuline lispro) bij 52 weken aan de hand van:

1. Nachtelijke hypoglykemie waardes gedurende 52 weken behandeling
2. De hoogte van HbA1c na 52 weken behandeling
3. Het aantal patiënten met een HbA1c <7,0% na 52 weken behandeling met gebruik van de methode \*last observation carried forward\* (LOCF) ( de laatste waarneming beschouwd als zou die aan het einde van het onderzoek zijn gemeten)
4. Door het lab gemeten nuchtere glucose (FSG) na 52 weken behandeling
5. Totale hypoglykemie waardes gedurende de 52 weken van behandeling.

Niet afgebakende secundaire doelstellingen:

Doel is de werkzaamheid en veiligheid van LY2605541 te vergelijken ten opzichte van insuline glargine (elk in combinatie met preprandiale insuline lispro) in behandelingsgroepen bij 26 en 52 weken (tenzij anders vermeld) aan de hand van;

- Het totaal van nachtelijke hypoglykemie waarden bij (0-2, 0-12, 0-26, 2-12, 2-26, 12-26, 26-52 weken)
- Het totaal van nachtelijke hypoglykemie incidenten (0-2, 0-12, 0-26, 0-52, 2-12, 2-26, 12-26, 26-52 weken)
- Gewichtsverandering ten opzichte van de start/aanvang
- zelf gemeten bloedglucose waarden (SMBG) 9-punts profiel (vasten, tussendoortje 2-uur na ontbijt, tussendoortje 2 uur voor lunch, tussendoortje 2 uur na de lunch, tussendoortje 2 uur voor avondeten, het tussendoortje 2 uur na de avondmaaltijd, bedtijd [Dag 1 ] en 03:00 uur en het vasten op de daaropvolgende ochtend [Dag 2])
- Het percentage patiënten met een HbA1c  $<7,0\%$  na 26 weken (met behulp van LOCF)
- Het percentage patiënten met een HbA1c  $\leq 6,5\%$  (met behulp van LOCF)
- Het percentage patiënten met een HbA1c  $<7,0\%$  (met behulp van LOCF) en geen nachtelijke hypoglykemie.
- HbA1c veranderingen ten opzichte van baseline
- HbA1c eindpunten na 26 weken
- Basale, bolus, en de totale dosis insuline (eenheden en eenheden / kg)
- Triglyceriden (log transformatie vóór de analyse), totaal cholesterol, low-density lipoproteïn cholesterol (LDL-C), high-density lipoproteïn cholesterol (HDL-C)

- Antilichamen tegen LY2605541
- Additionele veiligheidseindpunten (treatment emergent adverse events TEAEs, SAE\*s, vitale functies, verdraagzaamheid, andere gemeten laboratorium waarden, enz.)
- FSG door het laboratorium na 26 weken
- Nuchtere bloedglucose (FBG) (zoals gemeten door SMBG)
- FBG (SMBG) intra patiënt variabiliteit zoals gemeten door de standaarddeviatie
- 03:00 uur bloedglucosewaarden (BG) naar FBG excursies
- De insuline tevredenheid Questionnaire (ITSQ) bij 52 weken
- Lage Blood Sugar Survey (LBSS)
- EuroQol (EQ)-5D bij 52 weken
- Snelle assessment van fysieke activiteit (RAPA)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Eli Lilly and Company (Lilly) ontwikkelt van LY2605541 voor de behandeling van diabetes mellitus (type 1 diabetes mellitus [T1DM] en type 2 diabetes mellitus [T2DM]). LY2605541 is insuline lispro (Humalog ®, Eli Lilly and Company) met een covalent gebonden 20.000 Dalton (20 kDa) monomethoxy poly (ethyleenglycol) (MPEG). De insuline lispro eiwit bevat twee ketens (A-keten-en B-keten) covalent verbonden door disulfide binding. Een enkele 20 kDa mPEG is covalent gebonden aan de epsilon amine van LysB28 door een urethaan obligatie. De reden voor de PEG wijziging was om de absorptie te vertragen en de afbraak van het insulinemolecuul te verminderen, waardoor actieduur verlengd wordt en een eenmaal daagse dosering ondersteund wordt bij patiënten met T1DM en T2DM. Het tijd-actie profiel van LY2605541 wordt indirect gemoduleerd via vertraagde depot absorptie als gevolg van verhoogde moleculaire grootte en direct als een functie van de verzwakte receptorbinding, dus het vertragen van de receptor-gemedieerde klaring.

### Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om aan te tonen dat de glykemische controle, zoals gemeten door hemoglobine A1c (HbA1c) bij 52 weken voor LY2605541 is niet inferieur aan insuline glargine, wanneer elke gecombineerd wordt met preprandiale insuline lispro, bij patiënten met type 1 diabetes mellitus (T1DM). De non-inferioriteit marge is 0,4%.

## Onderzoeksopzet

- Hoe LY2605541 bloedsuiker reguleert in vergelijking met insuline glargine bij patiënten die ook insuline lispro gebruiken.
- De veiligheid van LY2605541 en eventuele bijwerkingen.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A LY2605541, insuline lispro arm B insulin glargine, insuline lispro

## Inschatting van belasting en risico

- Zelfinjectie van insuline
- bloedonderzoek en urineonderzoek
- telemedicine bezoeken
- documentatie van de bloedsuikerspiegel ten minste vier keer per dag
- invullen van 3 soorten vragenlijsten
- 2 maal 9-punts van de bloedsuikerspiegel profielen,
- vasten voor bezoeken,
- ondergaan van ECG\*s

## Contactpersonen

### Publiek

Eli Lilly

Grootslag 1-5  
3991 RA Houten  
NL

### Wetenschappelijk

Eli Lilly

Grootslag 1-5  
3991 RA Houten

## 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] Hebben T1DM op basis van de World Health Organization (WHO) classificatie; [2] zijn ten minste 18 jaar oud; [3] hebben minstens een jaar diabetes ; [4] hebben een HbA1c waarde  $<12\%$  volgens het centraal laboratorium bij de screening; [5] Body mass index  $\leq 35,0$  kg/m<sup>2</sup>; [6] zijn behandeld voor ten minste 90 dagen voorafgaand aan de screening met: • insuline detemir, insuline glargine of NPH insuline in combinatie met pre-maaltijd insuline, of; • zelf gemengde of vooraf gemengde insuline regimes met een basale en bolus insulinecombinatie, ten minste twee maal daags toegediend, of; • continue subcutane insuline-infusie therapie.; [7] Dit inclusiecriterium geldt voor alle vrouwen alleen.; • geven geen borstvoeding.; • negatieve zwangerschapstest op het moment van screening en tijdens de randomisatie op basis van een serum zwangerschapstest.; • niet van plan zwanger te worden tijdens de studie.; • Hebben een betrouwbare methode van anticonceptie beoefend (bijvoorbeeld het gebruik van orale anticonceptiva of levonorgestrel, pessariums met zaaddodende pasta; cervixkapje met zaaddodende pasta; condooms met zaaddodende schuim, spiraaltjes, vasectomie bij de partner, of onthouding) gedurende ten minste zes weken voorafgaand aan de screening.; • gaan accord met het gebruiken van een betrouwbare methode van anticonceptie tijdens de studie, zoals bepaald door de onderzoeker (en gedurende 2 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie).; [8] hebben toegang tot een telefoon; [9] hebben een koelkast in de woning; [10] ] In staat, bereid en verlangend om het volgende doen: zich te houden aan een meermalen daags injectieregime, insuline toedienen met een injectieflacon, -spuit en voorgevulde pen, zelf de bloedglucosespiegel controleren en bijhouden zoals vereist door dit protocol. Verzorger mag al het bovenstaande uitvoeren.; [11] hebben schriftelijk toestemming gegeven om aan deze studie deel te nemen in overeenstemming met de lokale regelgeving.

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

[12] gebruiken twee maal daags insuline glargine, daar zij onvoldoende controle ervoeren bij enkeldaags gebruik van glargine voorafgaand aan de screening;[13] Overmatige insulineresistentie gedefinieerd als patiënten die een totale dagelijkse dosis van insuline  $> 1,5$  U / kg ontvingen op het moment van randomisatie.;[14] Ontvangen van orale of injecteerbare medicatie (met uitzondering van insuline of metformine voor de behandeling van polycysteus ovariumsyndroom) bestemd voor de behandeling van diabetes mellitus anders dan insuline in de 90 dagen voorafgaand aan de screening. Opmerking: voor patiënten die metformine gebruiken, zijn de volgende uitsluitingscriteria van toepassing: patiënten met een serum creatinine concentratie die metformine tegenwerkt zoals land-specifieke op de etikettering van producten is vastgelegd.;[15] lipidenverlagende medicatie: gebruiken niacine preparaten als lipidenverlagende medicatie of galzuurbindende harsen binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening of gebruiken lipideverlagende medicatie in een dosis die niet stabiel is gebleven gedurende  $\geq 90$  dagen voorafgaand aan de screening, , dient de site te wachten met het screenen van de patiënt. Als de resultaten van de screening laboratoriumtests een wijziging in de huidige lipiden-verlagende medicijnen van de patiënt, of het starten met van lipide-verlagende medicatie vereist, is het acceptabel om de lipide-verlagende medicatie voor de patiënt te veranderen en de patiënt  $\geq 90$  dagen later terug te laten keren om nogmaals een aantal van de screeningprocedures te ondergaan.;[16] Een nuchtere hypertriglyceridemie hebben (gedefinieerd als  $> 4,5$  mmol / L,  $> 400$  mg / dl) bij de screening, zoals bepaald door het centrale laboratorium.;[17] meer dan een episode van ernstige hypoglykemie hebben gehad (gedefinieerd als hulp nodig hebben als gevolg van neurologisch uitschakelen van hypoglykemie) binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening.;[18] 2 of meer SEH bezoeken of ziekenhuisopnames hebben gehad te wijten aan een slechte controle van de glucosespiegel (hyperglykemie of diabetische ketoacidose [DKA]) binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening.;[19] Cardiovasculair: hebben van hart-en vaatziekten met functionele status die is New York Heart Association klasse III of IV (per New York Heart Association [NYHA] Hartaandoeningen classificatie).;[20] Nier:een geschiedenis hebben van een niertransplantatie of zijn op dit moment ontvangt nierdialyse of serum creatinine  $> 2,5$  mg / dL.;[21] Lever: hebben duidelijke klinische tekenen of symptomen van leverziekte (met uitzondering van niet-alcoholische leververvetting), acute of chronische hepatitis, non-alcoholische steatohepatitis (NASH), of verhoogde leverenzym-metingen zoals hieronder aangegeven:• totaal bilirubine  $\geq 2$  x de bovengrens van normaal (ULN) zoals gedefinieerd door het centraal laboratorium, of;• ALT / serum glutaminezuur pyruvic-transaminase (SGPT)  $> 2,5$  x ULN, zoals gedefinieerd door het centraal laboratorium, of;• AST / serumglutamaatoxalaat transaminase (SGOT)  $> 2,5$  x ULN, zoals gedefinieerd door het centraal laboratorium.;[22] Maligniteit: het hebben van actieve of onbehandelde maligniteit, het in remissie zijn van klinisch significante maligniteit (anders dan basaalcelcel- of plaveiselcelcarcinoom huidkanker) voor minder dan 5 jaar, of het hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker of een terugkeer van kanker naar de mening van de onderzoeker.;[23] Allergie: bekend zijn met of een overgevoeligheid of allergie voor een van de studie-insulines of hun hulpstoffen.;[24] Hematologische: hebben een bloedtransfusie gehad of ernstig bloedverlies binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of hebben hemoglobinopathie gehad, hemolytische anemie, sikkelcelanemie of enige andere

eigenschappen van hemoglobine afwijkingen die bekend staan invloed te hebben op de HbA1c meting.;[25] behandeling met glucocorticosteroiden: Het ontvangen van een chronische (langer dan 14 opeenvolgende dagen) systemische behandeling met glucocorticoiden (met uitzondering van actuele, intraoculaire, intranasale en geïnhaleerde preparaten) of hebben een dergelijke behandeling binnen 8 weken onmiddellijk voorafgaand aan screening, met uitzondering van vervangende therapie voor bijnier insufficiëntie.;[26] gediagnosticeerd klinisch significante diabetische autonome neuropathie, naar het oordeel van de onderzoeker.;[27] Het hebben van een andere aandoening (met inbegrip van bekend drugs-of alcoholmisbruik of psychiatrische stoornis waaronder eetstoornis), waardoor de patiënt het protocol niet kan naleven of kan afronden

## Onderzoekopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Actieve controle groep |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 07-12-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 15                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Humalog                                                |
| Generieke naam: | insuline lipro                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Merknaam:       | Insuline                                               |
| Generieke naam: | NA                                                     |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Lantus                                                 |
| Generieke naam: | insuline glargine                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 27-03-2012             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 10-04-2012             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 14-05-2012             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 24-05-2012             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 30-05-2012             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 12-06-2012             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 14-06-2012             |

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| Soort:                    | Amendement             |
| Toetsingscommissie:       | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 16-08-2012             |
| Soort:                    | Amendement             |
| Toetsingscommissie:       | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 07-02-2014             |
| Soort:                    | Amendement             |
| Toetsingscommissie:       | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 11-02-2014             |
| Soort:                    | Amendement             |
| Toetsingscommissie:       | METC Brabant (Tilburg) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2011-001253-82-NL |
| CCMO     | NL38481.028.11         |