

TECOS: Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ter beoordeling van de cardiovasculaire effecten van behandeling met sitagliptine bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en inadequate bloedglucoseregulatie

Gepubliceerd: 17-04-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Beoordeling van het effect van toevoeging van sitagliptine aan de reguliere zorg vs. de reguliere zorg zonder sitagliptine ten aanzien van het risico van cardiovasculaire voorvallen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39187

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TECOS

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

suikerziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)
Overige ondersteuning: Merck & Co.;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculaire uitkomsten, sitagliptine, type 2 diabetes mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doelstelling: Vergelijking van het effect van sitagliptine als onderdeel van de gebruikelijke zorg versus gebruikelijke zorg zonder sitagliptine op cardiovasculaire uitkomsten, gemeten aan de hand van het primaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt van CV-gerelateerd overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA of instabiele angor waarbij ziekenhuisopname is vereist.

Hypothese a:

Sitagliptine als onderdeel van de gebruikelijke zorg is niet inferieur aan gebruikelijke zorg zonder sitagliptine ten aanzien van het risico op een bevestigde gebeurtenis in het primaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt. (Voor criteria voor het vaststellen van niet-inferioriteit wordt verwezen naar onderdeel 8.3, Statistiek.)

Hypothese b:

Indien hypothese a wordt bevestigd: Sitagliptine als onderdeel van de gebruikelijke zorg is superieur aan gebruikelijke zorg zonder sitagliptine ten

aanzien van het risico op een bevestigde gebeurtenis in het primaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt. (Voor criteria voor het vaststellen van superioriteit wordt verwezen naar onderdeel 8.3.)

Secundaire uitkomstmaten

Vergelijking van het effect van sitagliptine als onderdeel van de gebruikelijke zorg versus gebruikelijke zorg zonder sitagliptine ten aanzien van:

- (1) Een secundair samengesteld cardiovasculair eindpunt van CV-gerelateerd overlijden, niet-fataal MI en niet-fataal CVA.
- (2) Elk van de componenten van het primaire samengestelde eindpunt (te weten, bevestigd CV-gerelateerd overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA of instabiele angor waarbij ziekenhuisopname is vereist).
- (3) Mortaliteit (all cause).
- (4) Ziekenhuisopname voor decompensatio cordis op basis van melding door de onderzoeker.
- (5) Tijdgerelateerde verandering van HbA1c ten opzichte van baseline.
- (6) Tijdgerelateerde verandering van nierfunctie (op basis van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] vastgesteld volgens de Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]-methode) en albuminurie (op basis van de albumine/creatinine-ratio in urine).
- (7) Tijd tot aanvang van langdurige insulinetherapie. Langdurige insulinetherapie wordt gedefinieerd als gebruik van insuline gedurende een ononderbroken periode van meer dan 3 maanden.
- (8) Tijd tot toevoeging van het eerste extra interventiemiddel (te weten volgende orale AHA of langdurig insulinegebruik, waarbij langdurige

insulinetherapie wordt gedefinieerd als insulinegebruik gedurende een ononderbroken periode van meer dan 3 maanden).

(9) Gebruik van medische voorzieningen tijdens het onderzoek (zoals ziekenhuisopname en poliklinische bezoeken).

Wijziging n.a.v. protocol amendement 3 dd. 05-Sep-2013:

Rationale for this amendment is to update the secondary objective related to the analysis of each of the components of the primary composite endpoint that has been revised to include fatal myocardial infarctions and fatal strokes when analysing the time to these individual categories of events.

For a summary/list of changes made to the previous version/edition kindly refer to Summary of Changes section in the protocol document (page 5).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM) lijden vaak aan aandoeningen van de kransslagaders, hersenslagaders en perifere slagaders. Het potentiële effect van de behandeling van T2DM op cardiovasculaire (CV) uitkomsten speelt een grote rol bij de behandeling van de ziekte op de lange termijn. De cardiovasculaire uitkomsten in verband met verschillende antihyperglycemische therapieën zijn in meerdere onderzoeken beoordeeld, maar tot dusver is in geen enkele studie ondubbelzinnig aangetoond dat een lagere glucosespiegel ook het macrovasculaire risico terugdringt.

In het licht hiervan en gezien het algemeen bekende feit dat de meeste T2DM-patiënten overlijden aan cardiovasculaire aandoeningen, is het uiteraard zinvol om in een langlopend onderzoek het effect van antihyperglycemische behandelingen op de prevalentie van cardiovasculaire gebeurtenissen te beoordelen. De onderhavige studie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van het effect van behandeling met sitagliptine, als onderdeel van een gebruikelijk zorgprogramma, op

cardiovasculaire gebeurtenissen.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van het effect van toevoeging van sitagliptine aan de reguliere zorg vs. de reguliere zorg zonder sitagliptine ten aanzien van het risico van cardiovasculaire voorvallen.

Onderzoeksopzet

Geïntegreerde onderzoeksopzet zonder onderbreking van de reguliere zorg. Sitagliptine/placebo wordt toegevoegd aan de lopende therapie. Patiënten dienen behandeld te worden met

* metformine, pioglitazon, of een sulfonyleureumderivaat als monotherapie of enige tweeledige combinatie van metformine, pioglitazon, of een sulfonyleureumderivaat voortdurend zonder wijziging van de doses in de afgelopen 3 maanden.

Nota: Patiënten op insulinetherapie voor een korte periode (bijv. voor korter dan 14 dagen) gedurende een ziekenhuisopname of voor behandeling van een acute conditie worden niet om deze reden uitgesloten.

OF

* een stabiele doses van insuline ($\pm 20\%$ van de totale dagelijkse insuline doses) alleen of in combinatie met een stabiele doses van metformine in de laatste 3 maanden. Het gebruik van een glijschaal insuline in de afgelopen 3 maanden is toegestaan, als de totale dagelijkse doses insuline binnen $\pm 20\%$ van de standaard dagelijkse doses insuline is.

Nota: Bij patiënten waar een aanpassing in hun dagelijkse doses insuline nodig blijkt te zijn voor een korte periode (bijv. voor korter dan 14 dagen) gedurende een ziekenhuisopname of voor behandeling van een acute aandoening worden om deze reden niet uitgesloten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling 1: Patiënten nemen eenmaal daags in de ochtend oraal sitagliptine
Behandeling 2: Patiënten nemen eenmaal daags in de ochtend oraal placebo. Beide groepen ondergaan 7 maal een venapunctie.

Inschatting van belasting en risico

Het afnemen van bloed is een standaardprocedure die tijdelijk ongemak, pijn een geringe bloeditstoring op de afnameplaats of flauwvallen kan veroorzaken. De manchet van de bloeddrukmeter kan ongemak of een bloeditstoring op de bovenarm veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive Whitehouse Station
New Jersey 08889
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive Whitehouse Station
New Jersey 08889
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)

a. De patiënt lijdt aan T2DM en heeft een HbA1c van * 6,5% (48 mmol/mol) en * 8,0% (64 mmol/mol) (HbA1c moet tot drie maanden voor de start van de onderzoeksdeelname gedocumenteerd zijn) en wordt behandeld met

* metformine, pioglitazon, of een sulfonylurea als monotherapie of enige tweevoudige combinatie van metformine, pioglitazon, of een sulfonylurea voortdurend zonder wijziging van de doses in de afgelopen 3 maanden.

Nota: Patiënten op insulinetherapie voor een korte periode (bijv. voor korter dan 14 dagen)

gedurende een ziekenhuisopname of voor behandeling van een acute aandoening worden niet om deze reden uitgesloten.

OF

* stabiele doses van insuline ($\pm 20\%$ van de totale dagelijkse insuline doses) alleen of in combinatie met een stabiele doses van metformine in de laatste 3 maanden. Het gebruik van aanvullend/ glijdende schaal insuline in de afgelopen 3 maanden is toegestaan, als de totale dagelijkse doses insuline binnen $\pm 20\%$ van de standaard dagelijkse doses insuline is.

Nota: Bij patiënten waar een aanpassing in hun dagelijkse doses insuline nodig blijkt te zijn voor een korte periode (bijv. voor korter dan 14 dagen) gedurende een ziekenhuisopname of voor behandeling van een acute aandoening worden niet om deze reden uitgesloten.;b. De patiënt is in staat ten minste tweemaal per jaar een reguliere zorgverlener te bezoeken.

c. De patiënt is 50 jaar of ouder en lijdt aan een vasculaire aandoening, waaronder in dit verband wordt verstaan:

*Een voorgeschiedenis van duidelijke klinische manifestatie van een aandoening van de coronairarteriën (i.e. myocardinfarct, operatieve of percutane (ballon en/of stent) interventie voor coronaire revascularisatie of coronaire angiografie waarop ten minste één stenose * 50% in een belangrijke epicardiale slagader of aftakking daarvan te zien is);

*Ischemische cerebrovasculaire aandoeningen, waaronder:

* een voorgeschiedenis van ischemische beroerte. Beroertes waarvan niet vaststaat dat ze hemorragisch zijn, zijn toegestaan voor dit criterium;

* een voorgeschiedenis van vernauwing van de arteria carotis blijkend uit een stenose * 50% als vastgesteld via ultrageluidmeting, Magnetic Resonance Imaging (MRI) of angiografie van de arteria carotis, met of zonder symptomen van neurologisch deficit.

*atherosclerose van de perifere arteriën blijkend uit objectief bewijs zoals amputatie ten gevolge van vasculaire afwijkingen, actuele symptomen van claudicatio intermittens bevestigd door een Ankle/Brachial Pressure Index of Toe/Brachial Pressure Index van minder dan 0,9 of een voorgeschiedenis van operatieve of percutane revascularisatie-interventie.

d. Vrouwelijke patiënten dienen ermee in te stemmen een effectieve methode van anticonceptie te gebruiken of anderszins maatregelen te nemen om niet het risico te lopen zwanger te worden.

e. De patiënt is op de hoogte van de onderzoeksprocedures, de beschikbare alternatieve behandelingen en de risico's in verband met het onderzoek en stemt vrijwillig in met deelname door schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven.

f. De patiënt stemt ermee in toestemming te geven voor het verzamelen van alle medische gegevens die nodig zijn voor volledige dataverwerking tijdens de follow-upperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

a. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van type 1-diabetes mellitus of een voorgeschiedenis van ketoacidose.

b. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van *2 episoden van ernstige hypoglycemie in de 12 maanden voor inclusie. Ernstige hypoglycemie (hypoglycemie waar hulp nodig voor is)verwijst naar gevallen waar die patiënt gedesoriënteerd was of zodanig arbeidsongeschikt dat hulp nodig was van een andere persoon of van medisch personeel (de hulp al dan niet

gegeven).

- c. De patiënt heeft in de voorafgaande drie maanden een goedgekeurde of experimentele DPP-4-remmer (zoals sitagliptine, alogliptine, saxagliptine of vildagliptine), een GLP-1-analoog (zoals exenatide, exenatide LAR of liraglutide) of een thiazolidinedion anders dan pioglitazon toegediend gekregen.
- d. De patiënt lijdt aan levercirrose blijkens de medische voorgeschiedenis.
- e. De patiënt neemt deel aan een ander experimenteel protocol waarbij een experimentele medicatie of een experimenteel middel wordt gebruikt, of is betrokken bij een interventie die de uitvoering van het onderzoek negatief zou beïnvloeden.
- f. Voor de patiënt is een revascularisatie-procedure gepland dan wel is een dergelijke procedure te verwachten.
- g. De patiënt is zwanger of voornemens zwanger te worden tijdens de onderzoeksperiode.
- h. De patiënt heeft een medische voorgeschiedenis die wijst op een levensverwachting van < 2 jaar of waaruit blijkt dat hij/zij mogelijk niet in staat is de onderzoeksbehandelingen voor de volledige duur van het onderzoek te ontvangen.
- i. De patiënt heeft een recente voorgeschiedenis van aantoonbare aandoeningen, behandelingen, afwijkende laboratoriumwaarden of andere omstandigheden die naar het oordeel van de onderzoeker of de coördinator voor de patiënt een risico zouden kunnen vormen, tot gevolg zouden kunnen hebben dat deelname aan het onderzoek niet in het belang van de patiënt is, van invloed zouden kunnen zijn op de resultaten van het onderzoek (bijv. omdat de patiënt niet in staat is de voorschriften van het onderzoek na te leven) of een belemmering zouden kunnen vormen voor deelname van de patiënt gedurende het gehele onderzoek.
- j. De patiënt heeft een geschatte GFR (berekend op basis van serumcreatinine via de MDRD-formule [10]) van < 30 ml/min/1,73m².
- k. De patiënt heeft een bekende allergie of intolerantie voor sitagliptine.
- l. De patiënt heeft eerder deelgenomen aan dit onderzoek.

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: 03-12-2009
Aantal proefpersonen: 449
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Sitagliptine
Generieke naam: Januvia
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-04-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-10-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2008-006719-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00790205

Register

CCMO

ID

NL26805.094.09