

Een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde klinische studie om de cardiovasculaire uitkomsten na behandeling met Exenatide een maal wekelijks bij patienten met type 2 diabetes mellitus te evalueren.

Gepubliceerd: 12-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De primaire doelstelling van EXSCEL is het evalueren van het effect van Bydureon, als het gebruikt wordt naast de bestaande gebruikelijke zorg voor glycemiecontrole, op belangrijke macrovasculaire events bij toediening aan patiënten met diabetes...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41366

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EXSCEL

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

ouderdoms diabetes, Type 2 diabetes mellitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amylin Pharmaceuticals, LLC

Overige ondersteuning: Amylin Pharmaceuticals; LLC (a wholly owned subsidiary of Bristol-Myers Squibb)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Macrovasculaire gebeurtenissen, Type 2 Diabetes Mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot eerst bevestigde cardiovasculaire gebeurtenis in het primaire composiet cardiovasculair eindpunt.

Gedefinieerd als de tijd van randomizatie tot eerst bevestigde cardiovasculair gerelateerde sterfte, niet fataal myocard infarct of niet fatale beroerte.

Secundaire uitkomstmaten

Tijd tot sterfte (alle oorzaken)

Gedefinieerd als tijd van randomizatie tot sterfte door elke oorzaak.

Tijd tot eerst bevestigd cardiovasculaire gebeurtenis voor elke component van het primaire composiet eindpunt.

Gedefinieerd als tijd van randomizatie tot een bevestigde cardiovasculair gerelateerde dood, fataal of niet fataal myocard infarct, of fatale of niet fatale beroerte.

Tijd tot hospitalizatie voor acuut coronair syndroom.

Gedefinieerd als tijd van randomizatie tot een bevestigde ziekenhuis opname

voor niet stabiele angina, ST verhoogd myocard infarct of niet ST verhoogd myocard infarct.

Tijd tot hospitalisatie voor hart falen.

Gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekenhuis opname voor congestief hartfalen welke behandeling nodig heeft met verhoogde orale of intraveneuze diuretica, inotrope middelen of vasodilatatie therapie.

Additionele effectiviteits uitkomstmaten kunnen gevonden worden in sectie 8.3 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes mellitus type 2 is een belangrijk probleem binnen de volksgezondheid. Het wordt vaak als een milde ziekte beschouwd, maar het is de vierde doodsoorzaak in ontwikkelde landen en men voorziet dat het aantal mensen met diabetes wereldwijd tegen het jaar 2025 ruim 300 miljoen zal bedragen. Diabetes blijft de hoofdoorzaak van blindheid, nierziekte in het eindstadium en amputaties van de onderste ledematen, en het risico op hartziekte en beroertes is hierbij twee- tot viermaal zo groot.

Uit gerandomiseerde klinische onderzoeken is gebleken dat exenatide, een GLP-1 (Glucagon-like peptide-1, glucagonachtige peptide-1)-receptoragonist, de glycemiecontrole verbetert, de endogene insulineafscheiding verhoogt, de bloeddruk verlaagt en gewichtsverlies bevordert, en uit een meta-analyse van onderzoeken naar exenatide tweemaal daags (BYETTA) blijkt een tendens van een lager relatief risico voor CV events versus gepoolde comparatoren van 0,70 (betrouwbaarheidsinterval van 95% 0,38 - 1,31).

Hypotheses:

Werkzaamheid: Wanneer Bydueron naast de gebruikelijke zorg gebruikt wordt, is het superieur aan de gebruikelijke zorg zonder Bydueron wat betreft het risico

op ontwikkeling van een bevestigd event in het primaire samengestelde CV eindpunt.

Veiligheid: Wanneer Byduron naast de gebruikelijke zorg gebruikt wordt, is het niet inferieur aan de gebruikelijke zorg zonder Byduron wat betreft het risico op ontwikkeling van een bevestigd event in het primaire samengestelde CV eindpunt.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van EXSCEL is het evalueren van het effect van Byduron, als het gebruikt wordt naast de bestaande gebruikelijke zorg voor glycemiecontrole, op belangrijke macrovasculaire events bij toediening aan patiënten met diabetes type 2.

Onderzoekopzet

EXSCEL is een multinationalaal pragmatisch onderzoek dat in ongeveer 800 centra wereldwijd zal worden uitgevoerd. Het wordt gezamenlijk uitgevoerd door het Duke Clinical Research Institute (DCRI) en de Academic Research Organizations (AROs) van de Diabetes Trials Unit (DTU) van de Universiteit van Oxford, in academische samenwerking met Amylin Pharmaceuticals, LLC (Amylin), een volledige dochteronderneming van Bristol-Myers Squibb. EXSCEL komt onder de gezamenlijke leiding te staan van de professoren Robert Califf (cardioloog) en Rury Holman (endocrinoloog) en wordt gesponsord en gefinancierd door Amylin.

Geschikt bevonden patiënten moeten diabetes type 2 hebben met een HbA1c van * 6,5% en * 10,0% en hooguit drie (d.w.z. 0-3) orale anti-hyperglycemische middelen (AHA*s) of insuline gebruiken, hetzij alleen hetzij in combinatie met hooguit 2 (d.w.z. 0-2) orale AHA*s. De ingeschreven patiënten zullen een breed spectrum aan CV risico hebben, en ongeveer 70% zal eerder een CV event gehad hebben.

Er worden ongeveer 14.000 patiënten, die aan alle inschrijvingscriteria voldoen, geworven voor het onderzoek in een periode van ongeveer vijf jaar; zij worden willekeurig toegewezen aan behandeling met subcutane injecties van ofwel Byduron 2 mg ofwel de overeenkomstige placebo eenmaal per week in een verhouding van 1:1, en worden gevolgd tot het vereiste aantal events van het primaire eindpunt gemeld is. Volgens de planning zal het onderzoek doorgaan tot er een aantal van 1360 patiënten met positief toegekende events van het primaire eindpunt opgebouwd is, of tot de onafhankelijke toezichtsraad voor geneesmiddelenbewaking (Data Safety Monitoring Board, DSMB) iets anders aangeeft. Men verwacht dat het uitvoerend comité van EXSCEL de opbouw van het totale aantal toegekende events van het primaire eindpunt zal monitoren en de sluitingsdatum voor de events van het primaire eindpunt (d.w.z. de datum waarop men denkt het aantal verwachte events opgebouwd te hebben) zal bepalen; van

alle patiënten wordt verwacht dat ze follow-ups krijgen tot en met deze datum (zie rubriek 6).

In het onderzoek zal men de impact van de behandeling met Bydueron beoordelen aan de hand van de CV resultaten in een grote populatie uit een heterogene groep landen en praktijkomgevingen; er worden patiënten ingeschreven in Noord-Amerika, Zuid-Amerika, Europa en Azië/Australië-Azië. Gezien het feit dat deze populatie een hoog CV risico zal hebben, verwacht men dat patiënten hun gebruikelijke zorgverlener minstens tweemaal per jaar zullen bezoeken voor routinematige zorg. De follow-up in dit onderzoek zal bestaan uit een combinatie van onderzoeksbezoeken en telefoongesprekken tijdens de dubbelblinde placebogecontroleerde behandelingsperiode.

Er hoeft geen equipoise wat glycemie betreft bereikt te worden tussen de gerandomiseerde groepen, maar voor alle patiënten in de dubbelblinde behandelingsperiode worden de AHA-regimes aangepast zoals nodig geacht wordt door hun gebruikelijke zorgverlener, met toevoeging van of vervanging door andere AHA's, inclusief insuline, maar exclusief GLP-1-receptoragonisten, om de juiste individuele doelen voor de glycemiewaarden te bereiken overeenkomstig de nationale richtlijnen. Aanpassingen van AHA-medicaties zijn op elk willekeurig moment na de randomisatie toegestaan, maar men zal de gebruikelijke zorgverleners vragen om dit te vermijden tot uit de HbA1c-waarden het eerste effect van de gerandomiseerde onderzoeksmedicatie begint te blijken. Men verwacht dat alle patiënten vóór de randomisatie advies hebben gekregen over het juiste dieet en de beste mate van lichaamsbeweging als deel van de gebruikelijke zorg voor diabetes type 2. Volgens de gebruikelijke zorg moeten de HbA1c-waarden plaatselijk gemeten worden. Indien beschikbaar, moet er een HbA1c-analyse volgens het NGSP (Nationaal Glycohemoglobine Standaardiseringsprogramma) gebruikt worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Door de patient zelf toe te dienen wekelijkse subcutane injectie van Exenatide 2 mg, of de hiermee overeenstemmende placebo

Inschatting van belasting en risico

AE's, SAE's, vitale functies en lab veiligheidstests worden gemonitord om de patient veiligheid te bewaken en evaluatie van het veiligheidsprofiel te ondersteunen. De belasting van de patient wordt tot een minimum beperkt door zoveel mogelijk aan te sluiten op de standaard behandeling, samen te werken met de behandelend arts en studie specifieke handelingen te beperken.

De risico's en belasting voor de patient wordt geacht in perspectief te staan tot de behandeling van de patient en de noodzaak om nieuwe verbindingen met extra voordelen te bestuderen binnen de bestaande gebruikelijke zorg.

Contactpersonen

Publiek

Amylin Pharmaceuticals, LLC

Towne Centre Drive 9625
San Diego 92121
US

Wetenschappelijk

Amylin Pharmaceuticals, LLC

Towne Centre Drive 9625
San Diego 92121
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)

- De patiënt heeft diabetes mellitus type 2
- De patiënt zal in staat zijn om zijn/haar gebruikelijke zorgverlener minstens tweemaal per jaar te bezoeken
- De patiënt heeft een HbA1c van * 6,5% en * 10,0% en gebruikt momenteel één van de volgende behandelingsregimes:
 - * Behandeling met hooguit drie (d.w.z. 0-3) orale AHA*s (gelijktijdig gebruik van DPP-4-remmers is geoorloofd)

* Insulinetherapie, hetzij alleen, hetzij in combinatie met hooguit twee (d.w.z. 0-2) orale AHA*s (gebruik van basale en prandiale insulintypes is geoorloofd in elke willekeurige combinatie van individuele of voorgemengde insulintypes); Alle patiënten moeten op het moment van inschrijving een stabiel regime van diabetesbeheer hebben, zoals beoordeeld door de onderzoeker.;- Patiënten die CV risico's in welke mate dan ook lopen ; - Vrouwelijke patiënten mogen geen borstvoeding geven en moeten ermee instemmen om een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken of anderszins geen risico op zwangerschap lopen; - De patiënt stemt ermee in om toestemming te geven voor het verkrijgen van alle medische gegevens die nodig zijn voor het volledig vaststellen van gegevens tijdens de follow-upperiode, en stemt ermee in dat er communicatie plaatsvindt tussen het onderzoekscentrum en de gebruikelijke zorgverlener om de routinematige zorg te vereenvoudigen; - Patient is 18 jaar of ouder op het moment van inschrijving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patiënt heeft een diagnose van diabetes mellitus type 1 of een voorgeschiedenis van keto-acidose; - De patiënt heeft een voorgeschiedenis (* 2 episodes) van ernstige hypoglycemie binnen de 12 maanden voor de inschrijving; - De patiënt is ooit behandeld met een goedgekeurde of experimentele GLP-1 receptoragonist, bijv. BYETTA (exenatide), BYDUREON (EQW), VICTOZA (liraglutide), LYXUMIA (lixisenatide), albiglutide, taspoglutide of dulaglutide; - De patiënt neemt deel aan een ander experimenteel protocol waarin een onderzoeksgeneesmiddel of -apparaat gebruikt wordt, of moet/heeft een ingreep ondergaan die de uitvoering van het onderzoek zou belemmeren; - De patiënt heeft een geplande of verwachte revascularisatieprocedure; - Zwangerschap of geplande zwangerschap tijdens de onderzoeksperiode; - h) De patiënt heeft een voorgeschiedenis of huidige evidentie van welke aandoening, therapie, afwijkende laboratoriumuitslag of andere omstandigheid dan ook die volgens de onderzoeker of coördinator een onaanvaardbaar risico voor de patiënt zou kunnen opleveren, die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verwarren, bijv. als de patiënt niet aan de vereisten van het onderzoek kan voldoen, of die waarschijnlijk de deelname van de patiënt zal bemoeilijken tijdens de hele duur van het onderzoek; - De patiënt heeft nierziekte in het eindstadium of een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate, eGFR) afgeleid uit het serumkreatinine (aan de hand van de simpele MDRD-4 formule) van < 30 ml/min/1,73m² ; - De patiënt heeft een voorgeschiedenis van gastroparese; - Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of MEN2 (meervoudige endocriene neoplasie type 2) of een calcitoninewaarde van > 40 ng/l bij de baseline; - De patiënt is eerder gerandomiseerd in EXSCel; - De patiënt heeft een voorgeschiedenis van pancreatitis; - De patiënt werkt bij Amylin Pharmaceuticals, LLC, het bedrijf Bristol-Myers Squibb of AstraZeneca

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-08-2014
Aantal proefpersonen:	204
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bydueron
Generieke naam:	Exenatide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
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	EUCTR2010-021069-63-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01144338
CCMO	NL47842.028.14