

Onderzoek naar de MiniMed* 640G-insulinepomp met SmartGuard* voor de preventie van lage glucosewaarden bij volwassenen met type 1-diabetes (CEP311)

Gepubliceerd: 21-06-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van sensor augmented pomp (SAP) therapie met de MiniMed* 640G en SmartGuard* voor het voorkomen van hypoglycemieën, vergeleken met continue subcutane insuline-Infusie (CSII) therapie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43137

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SMILE

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Type 1- diabetes; suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medtronic B.V.

Overige ondersteuning: Opdrachtgever van het onderzoek (Zie B6)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Continue Glucose Meting (CGM), Hypoglycemie, Insuline pomp therapie, Type 1 Diabetes Mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Gemiddeld aantal sensorglucose-hypoglykemieën van lager dan of gelijk aan 55 mg/dl (3,0 mmol/l) per patiënt/week. Het gemiddelde aantal sensorglucose-hypoglykemieën zal worden berekend bij elke onderzoeksarm en er zal een vergelijking tussen groepen worden uitgevoerd.

Sensor glucosegegevens voor het primaire eindpunt zullen bestaan uit 6 weken van afgelezen sensorwaarden in beide armen in de randomisatiefase (zoals geïllustreerd in Figuur 1 van het protocol (2 weken (bezoek 10 tot 11) + 2 weken (bezoek 12 tot 13) + 2 weken (bezoek 14 tot 15))).

Een hypoglykemie I wordt gedefinieerd als een sensorglucosewaarde van 55 mg/dl (3,0 mmol/l) of minder gedurende meer dan 20 opeenvolgende minuten. Wanneer de tijdsduur tussen twee opeenvolgende voorvallen minder dan 30 minuten is, zullen ze worden gecombineerd en als één voorval worden geteld.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Gemiddeld aantal sensorglucose-hypoglykemieën * 40 mg/dl (2,2 mmol/l), * 55 mg/dl (3,0 mmol/l) en * 70 mg/dl (3,9 mmol/l), en gecategoriseerd naar de dag (08:01 tot 21:59) en 's nachts (22:00 tot 08:00).
- * Gemiddelde tijdsduur en AUC van sensorglucosewaarden van lager dan of gelijk aan 40 mg/dl (2,2 mmol/l), 55 mg/dl (3,0 mmol/l) en 70 mg/dl (3,9 mmol/l), en gecategoriseerd naar de dag (08:01 tot 21:59) en 's nachts (22:00 tot 08:00).
- * Gemiddelde tijdsduur en AUC van sensorglucosewaarden van hoger dan 180 mg/dl (10,0 mmol/l), 240 mg/dl (13,3 mmol/l) en 300 mg/dl (16,7 mmol/l), en gecategoriseerd naar de dag (08:01 tot 21:59) en 's nachts (22:00 tot 08:00).
- * Gemiddelde tijdsduur van sensorglucosewaarden binnen het bereik en met inbegrip van 70-140 mg/dl (3,9 -7,8 mmol/l) en 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l), en gecategoriseerd naar de dag (08:01 tot 21:59) en 's nachts (22:00 tot 08:00).
- * Gemiddelde sensorglucosewaarden rondom door SmartGuard teweeggebrachte insulineonderbrekingen die <30, *30 tot <90 en *90 tot 120 minuten duren. Gemiddelde sensor glucosewaarden 60 min vóór en tot maximaal 360 min na onderbreking voordat 'low' wordt geactiveerd, gecategoriseerd naar onderbrekingen die minder dan 30, *30 tot <90, *90 tot 120 minuten duren, en gecategoriseerd naar de dag (08:01 tot 21:59) en 's nachts (22:00 tot 08:00).
- * Gedeelte van de onderbrekingen vóór 'low'-voorvallen dat de berekende vooraf ingestelde Low Limit bereikte, volgens de op de persoon afgestemde Low Limit-instellingen op elk gegeven tijdpunt.
- * Excursieamplituden van de glucosewaarden, gemeten aan de hand van de gemiddelde amplitude van glykemische excursies ('mean amplitude of glycaemic

excursions' - MAGE), 24-uursstandaarddeviatie (SD) van glucosewaarden.

* Gemiddelde HbA1c-verandering van baseline tot 6 maanden en gestratificeerd naar baseline-HbA1c-niveau *7,5% en >7,5%.

Tertiaire eindpunten / beschrijvende analyses:

Deze omvatten, en zijn niet beperkt tot het volgende (en worden ook beschreven in het plan voor statistische analyse):

* Veiligheidseindpunten: aantal ernstige hypoglykemieën, voorvallen van diabetische ketoacidose, (ernstige) bijwerkingen, (ernstige) nadelige effecten van het hulpmiddel en hulpmiddelgebreken).

* Hypoglykemie gerelateerd aantal ziekenhuisopnamen en de gemiddelde duur daarvan, aantal keren en gemiddelde duur van zorg op de ICU (intensivacare-unit), aantal opnamen op de afdeling spoedeisende hulp, aantal voorvallen waarvoor ambulancehulp nodig was en aantal gemiste school- of werkdagen.

* Het gemiddelde HbA1c-niveau en het gemiddelde aantal sensor-hypoglykemieën per week zal worden gemeld per leeftijdsgroep, duur van de diabetes, duur van de pomptherapie ten tijde van de screening, type in het onderzoek gebruikt insuline.

* Gemiddeld aantal zelfcontroles van bloedglucose ('self-monitoring of blood glucose' * SMBG).

* Gemiddelde score op de Clarke-vragenlijst, Gold-vragenlijst, 'angst voor hypoglykemie' ('hypoglycemic fear survey' * HFS)-vragenlijst en de vragenlijst

over tevredenheid met de diabetesbehandeling ('diabetes treatment satisfaction questionnaire' * DTSQ).

* Gemiddeld gewicht en gemiddelde dagelijkse totale geleverde insulinedosis.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het beheren van type 1 diabetes vraagt om constante waakzaamheid en aandacht bij het eten, bewegen en het regelen van de insuline levels. Het houdt ook in dat er continue opgelet moet worden dat de juiste hoeveelheid insuline wordt afgegeven op het juiste moment. Medtronic's insuline afgifte systemen hebben de afgelopen 30 jaar type 1 diabetes patiënten geholpen bij het omgaan met diabetes.

Hypoglycemie is een belangrijk obstakel in het bereiken van een strak glycemische controle. Zelf milde momenten van hypoglycemie hebben aangetoond dat dit de slaap onderbreekt, het geheugen aantast en ontstekingsreacties veroorzaken. Dit beïnvloedt het autorijden, werk en het dagelijks leven. Ongeveer eenderde van de patiënten met type 1 diabetes tonen aan dat ze een hypo niet goed doorhebben, wat het risico op een zware hypo verder verhoogd. Terwijl een kleine hoeveelheid proof of concept studies hebben aangetoond, dat het vermijden van een hypo het bewustzijn ervan hersteld in deze patiënten. Tot nu toe zijn deze patiënten uitgesloten geweest van deelnamen in studies met continue subcutane insuline injecties (CSII) en continue glucose monitor (CGM) therapie. Er zijn daarom maar een paar studies die aantonen dat deze technologie een verbetering brengt, voornamelijk in deze populatie.

De SMILE studie wil specifiek deze groep proefpersonen met een verminderd hypoglycemisch bewustzijn werven en wil onderzoeken of deze technologie het aantal incidenten van hypoglycemie kan verminderen in deze groep van patiënten met een hoog risico op hypoglycemie.

Ondanks het beschikbare klinisch bewijs, wordt Sensor Augmented Pump (SAP) therapie nog niet veel toegepast, deels omdat CGM nog niet vergoed wordt in veel landen. Het huidige beschikbare klinisch bewijs, dat SAP de mogelijkheid biedt het risico op hypoglycemie momenten te verminderen, kan als niet stevig genoeg onderbouwd gezien worden (door o.a. korte studie duur, klein aantal patiënten, niet de juiste vergelijkende groep, sub-optimaal randomisatie proces). Additioneel klinisch bewijs, dat SAP met de SmartGuard technologie de mogelijkheid biedt het risico op hypoglycemie momenten te verminderen, kan mogelijk leiden tot het vergoten van de toepassing en vergoeding van de CGM

technologie wat bijdraagt aan wat deze patiënten nodig hebben.

Studies uitgevoerd in de kliniek met de MiniMed 640G waarbij de "suspension on low" functie van SmartGuard aanstond (de afgifte van insuline wordt gestopt bij lage glucose waarden in het bloed), toonde aan dat dit een veilig en effectief systeem is na geïnduceerde hypoglycemie. Additioneel klinisch bewijs met het MiniMed 640G systeem en de SmartGuard technologie zijn nodig om de effectiviteit aan te tonen in een "bij de patient thuis" situatie voor een langere duur en met meer 'real life*' variabelen die hypoglycemie veroorzaken, vergeleken met CSII therapie (de huidige standaard zorg), om de SAP therapie toepassing en CGM vergoeding te onderbouwen. (pag 16/17 protocol)

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van sensor augmented pump (SAP) therapie met de MiniMed* 640G en SmartGuard* voor het voorkomen van hypoglycemieën, vergeleken met continue subcutane insuline-Infusie (CSII) therapie bij volwassenen met type 1-diabetes met een verhoogd risico op hypoglycemieën.

De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van een vermindering in het gemiddelde aantal hypo's wanneer gebruik wordt gemaakt van het MiniMed 640G systeem met het SmartGuard algoritme:

Het verschil tussen groepen in de incidentie van hypo's van lager dan of gelijk aan 55 mg/dl (3,0 mmol/l) gedurende 6 maanden SAP-therapie met SmartGuard, in vergelijking tot patiënten onder behandeling met alleen CSII-therapie gedurende dezelfde tijdsperiode, zal worden geëvalueerd bij een populatie van patiënten met type 1-diabetes die een verhoogd risico op hypoglykemie hebben.

Geschat wordt dat een vermindering in het gemiddelde aantal hypo's van lager dan de drempel van 55 mg/dl (3,0 mmol/l) van klinische waarde is.

De evaluatie zal worden uitgevoerd door middel van het vergelijken van de in beide groepen verzamelde sensorgegevens van proefpersonen.

Secundaire doelstellingen zijn gericht op het evalueren van het verschil in glykemische parameters en HbA1c.

Onderzoeksopzet

Een pre-market, multicenter, prospectief, open-label, adaptief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling: Alle ingeschreven proefpersonen zullen beginnen met een 'run in'-fase, een training krijgen en beginnen met CSII-therapie met de MiniMed 640G-insulinepomp en het gebruik van geblindeerde continue glucosemonitoring (CGM). Geschikte proefpersonen die voldoen aan de randomisatiecriteria zoals beoordeeld na de 'run in'-fase zullen worden gerandomiseerd in de behandelingsfase van 6 maanden: > Behandelingsarm: training en begin van de SAP-therapie met de functie "onderbreking vóór 'low'" van SmartGuard AAN. > Controlearm: voortzetting van alleen CSII-therapie met geblindeerd CGM-gebruik gedurende in totaal 6 weken tijdens de behandelingsfase. Randomisatiecriteria Als proefpersonen voldoen aan de in/exclusie criteria, alsook alle volgende criteria, zoals beoordeeld aan het einde van de 'run in'-periode, kunnen ze blijven deelnemen aan de behandelingsperiode van het onderzoek: 1. De proefpersoon heeft tijdens de 'run in'-periode de sensor met zender twee weken gedragen. 2. De proefpersoon heeft een aanvaardbare tolerantie jegens het dragen van de Enlite 3 sensor laten zien, naar het oordeel van de onderzoeker. 3. De proefpersoon voerde dagelijks > 4 bloedglucosemetingen met een vingerprik uit, zoals bepaald met behulp van CareLink Clinical gegevens upload als het gemiddelde aantal SMBG/dag gedurende de afgelopen 14 dagen ($\text{SMBG-aantal} / \text{dag} > 3,5$ afgerond op 4). 4. De proefpersoon toonde aan in staat te zijn om de pomptraining en onderzoeksprocedures te begrijpen, naar het oordeel van de onderzoeker. Vragenlijsten: Clarke vragenlijst, Gold vragenlijst, Hypoglycemia Fear Survey, Diabetes Treatment Satisfaction vragenlijst op 3 momenten binnen de studie periode. Eventueel nog 1 bloedafname om patiënten met nierfalen te excluderen van deelname, wanneer er geen creatinine labresultaat beschikbaar is dat niet ouder is dan 3 maanden vanaf screeningsvisite. In tabel 5 op pagina 37 van het protocol staan de handelingen die op elke visite worden gedaan beschreven.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten in de studie hebben allemaal Type 1 diabetes en worden al behandeld met pomptherapie. Er zijn risico's die inherent zijn aan Type 1 diabetes onafhankelijk van deelname aan de studie.

Voor deze studie wordt er gebruik gemaakt van de Enlite 3 glucose sensor en de GST3C transmitter. Beide zijn nog niet in de handel verkrijgbaar. Mogelijke risico's voor het gebruik van de sensor zijn beperkt tot reacties gerelateerd aan de plek van het inbrengen, de tape waarmee de sensor op de huid zit of eventueel irritatie van de sensor. (Zie protocol pagina 62-64).

Momenteel komen deze patiënten in principe niet in aanmerking voor pomptherapie met continue glucose meting (SAP). In deze studie kunnen patiënten die last hebben van hypo-ongevoeligheid toegang krijgen tot SAP. De helft van de patiënten zal gedurende de studie SAP krijgen. De verwachting is dat door behandeling met SAP met Smartguard de patiënt minder last heeft van (ernstige) hypo's. De resultaten uit dit onderzoek zouden kunnen leiden tot vergoten van de toepassing en mogelijk vergoeding voor CGM voor deze patiënten categorie.

Contactpersonen

Publiek

Medtronic Bakken Research Center B.V.

Endepolsdomein 5
Maastricht 6229 GW
NL

Wetenschappelijk

Medtronic Bakken Research Center B.V.

Endepolsdomein 5
Maastricht 6229 GW
NL

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. Leeftijd 24-75 jaar ten tijde van de screening.
2. Type 1-diabetes *10 jaar vóór de screening vastgesteld.
3. Onder behandeling met CSII-therapie gedurende * 6 maanden vóór de screening.
4. Onderging geen real-time-continue-glucosemonitoring gedurende * 3 maanden vóór de screening.
5. HbA1c-waarde *5,8% en *10,0%, zoals beoordeeld door het plaatselijke laboratorium * 15 dagen vóór de screening of uitgevoerd tijdens de screening.

6. Een gedocumenteerde ernstige hypoglykemie * 12 maanden vóór de screening, OF Clarke-score *4, beoordeeld ten tijde van de screening, OF Gold-score *4, beoordeeld ten tijde van de screening.
7. Proefpersoon is bereid om het informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen en te dateren, zich te houden aan alle onderzoeksprocedures en tijdens het onderzoek alle onderzoekshulpmiddelen te dragen zoals vereist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onbehandelde ziekte van Addison, schildklieraandoening, groeihormoondeficiëntie, hypopituitarisme of duidelijke gastroparese, naar het oordeel van de onderzoeker.
2. Proefpersoon gebruikt Pramlintide (Symlin) SGL T2 inhibitor, GLP agonist op het moment van screenen.
3. Nierfalen, gedefinieerd aan de hand van een creatinineklaring <30 ml/min, zoals beoordeeld aan de hand van plaatselijk laboratoriumonderzoek * 3 maanden vóór de screening of uitgevoerd bij de screening in een plaatselijk laboratorium, zoals gedefinieerd met behulp van de op creatinine gebaseerde Cockcroft- of MDRD-vergelijkingen.
4. Heeft een verslechterd gehoor of gezichtsvermogen, waardoor de waarneming van glucosedisplays en glucosealarmsignalen wordt belemmerd, of is op een andere manier niet in staat om de onderzoekshulpmiddelen te gebruiken, naar het oordeel van de onderzoeker.
5. Huidige zwangerschap of intentie om zwanger te worden.
6. Een niet verdwenen nadelige huidaandoening in het gebied van plaatsing van de sensor (bv. psoriasis, huiduitslag, Staphylococcus-infectie).
7. Alcohol- of drugsmisbruik, behalve nicotine, naar het oordeel van de onderzoeker.
8. Een andere ziekte of aandoening die de deelname van de patiënt aan het onderzoek kan verhinderen, naar het oordeel van de onderzoeker.
9. Wettelijk incompetente, analfabetische of kwetsbare persoon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 07-12-2016
Aantal proefpersonen: 80
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Enlite[®] 3 sensor + GST3C transmitter (zie ook sectie J voor meer info)
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2016
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
ClinicalTrials.gov	NCT02733991
CCMO	NL57532.028.16