

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine als een aanvulling op de insulinebehandeling bij proefpersonen met diabetes mellitus type 1 * Onderzoek twee

Gepubliceerd: 04-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de verandering in baseline van HbA1c na 24 weken dubbelblinde behandeling met dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo plus instelbare insuline....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43855

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MB102-230 (0078/1135)

Dapagliflozin bij patiënten met diabetes type 1

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Type 1 Diabetes Mellitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dapagliflozin, diabetes mellitus type 1, fase 3, insulinebehandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Verandering ten opzichte van baseline in HbA1c

Secundaire uitkomstmaten

* De procentuele verandering vanaf baseline tot week 24 in de totale dagelijkse insulinedosis

* De procentuele verandering vanaf baseline tot week 24 in lichaamsgewicht

* De verandering vanaf baseline tot week 24 in de 24-uurs glucosewaarden verkregen uit CGM

* De verandering vanaf baseline tot week 24 in gemiddelde amplitude van glykemische excursies van de 24-uurs glucosewaarden verkregen uit CGM

* De verandering vanaf baseline tot week 24 in de 24-uurs glucosewaarden verkregen uit CGM dat valt binnen het bereik van > 70 mg/dl en *180 mg/dl

* Het deel deelnemers dat een HbA1c-reductie bereikte vanaf baseline tot het bezoek in week 24 * 0,5% zonder ernstige hypoglykemische voorvallen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes mellitus type 1 (T1DM) is een ernstige chronische aandoening die leidt tot de vernietiging van insulineproducerende pancreas β -cellen. T1DM vertegenwoordigt ongeveer 5-10% van alle gevallen van diabetes wereldwijd, en de incidentie blijft stijgen. Patiënten met T1DM hebben levenslange insulinetherapie nodig omdat ze geen endogene insuline aanmaken. De insulinebehoefte bij deze deelnemers varieert sterk en hangt af van verschillende factoren waaronder lichaamsgewicht, activiteitsniveau en voedselinname.

Mensen met T1DM moeten evenwicht houden tussen het doel van glykemische controle op de lange termijn en het verminderen van de complicaties die horen bij de dagelijkse uitdagingen van hun insulinetherapie. De grootste beperkende factor voor het herstellen van normoglycemie is insulinegerelateerde hypoglykemie. Helaas wijzen recente gegevens erop dat hypoglykemie een voorval is dat vaak voorkomt, waarbij 11,8% van de deelnemers in een klinisch registeronderzoek in de afgelopen 12 maanden ten minste één episode van ernstige hypoglykemie ervoer die leidde tot een toeval of verlies van bewustzijn. Het optreden van ernstige hypoglykemie bleek niet gerelateerd te zijn aan hemoglobine A1C (HbA1c). Het risico van terugkerende hypoglykemische episodes bij T1DM kan echter worden gerelateerd aan de mate van glykemische variabiliteit, hetgeen suggereert dat het verminderen van de schommelingen in glucose bij deze populatie van belang kunnen zijn.

Dit fase 3-onderzoek is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine 5 mg en 10 mg te evalueren als toegevoegde insulinetherapie bij deelnemers met T1DM en onvoldoende glykemische controle.

Dapagliflozine is een stabiele, competitieve, reversibele, zeer selectieve en oraal actieve remmer van natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT-2), de voornaamste transporter die verantwoordelijk is voor renale reabsorptie van glucose. Dapagliflozine is recentelijk goedgekeurd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (T2DM).

Het werkingsmechanisme (MOA) voor dapagliflozine verschilt van en vormt een aanvulling op de mechanismen van bestaande geneesmiddelen in geneesmiddelenklassen voor T2DM, resulterend in de directe en insuline onafhankelijke verwijdering van glucose door de nier. Bovendien minimaliseert het zeer selectieve karakter van dapagliflozine het risico op niet-gerichte effecten (d.w.z. niet gericht op de nieren), omdat SGLT 2 haast uitsluitend in de nieren tot uitdrukking komt. Daarom zijn geen effecten waargenomen op glucose en/of ander koolhydraattransport of absorptie in andere organen zoals de darmen, en worden er geen andere transporters beïnvloed. Als zodanig biedt dapagliflozine een belangrijke bijkomende strategie bij de verbetering van glykemische controle als aanvulling op insuline bij patiënten met T1DM.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de verandering in baseline van HbA1c na 24 weken dubbelblinde behandeling met dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo plus instelbare insuline.

Secundaire doelstellingen:

Effectiviteit

- * Het vergelijken van de procentuele verandering ten opzichte van baseline in de totale dagelijkse insulinedosis met dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo met instelbare insuline na 24 weken dubbelblinde behandeling
- * Het vergelijken van de procentuele verandering ten opzichte van baseline in lichaamsgewicht met dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo met instelbare insuline na 24 weken dubbelblinde behandeling
- * Het vergelijken van de procentuele verandering ten opzichte van baseline in de gemiddelde 24-uurs glucosewaarden verkregen uit Continue Glucosemonitoring (CGM) met dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo met instelbare insuline na 24 weken dubbelblinde behandeling
- * Het vergelijken van de procentuele verandering ten opzichte van baseline in gemiddelde amplitude van glykemische excursies (MAGE: mean amplitude of glucose excursion) van 24 uurs glucosewaarden verkregen uit CGM met dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo met instelbare insuline na 24 weken dubbelblinde behandeling
- * Het vergelijken van de procentuele verandering ten opzichte van baseline in het percentage 24-uurs glucosewaarden verkregen uit CGM dat valt binnen het doelbereik van > 70 mg/dl en < 180 mg/dl met dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo met instelbare insuline na 24 weken dubbelblinde behandeling
- * Het vergelijken van dapagliflozine 5 mg of 10 mg plus instelbare insuline versus placebo met instelbare insuline voor het deel deelnemers dat een HbA1c-reductie bereikte vanaf baseline tot het bezoek in week 24 $\geq 0,5\%$ zonder ernstige hypoglykemische voorvallen

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, drie-armig, parallelgegroepeerd, multicenter onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine te evalueren, wanneer toegevoegd aan voortdurende insulinetherapie, bij deelnemers met T1DM en onvoldoende glykemische controle. In dit onderzoek worden ongeveer 768 deelnemers gerandomiseerd. Vanwege de wettelijke vereisten worden er naar verwachting ongeveer 160 deelnemers (van de 768 deelnemers) opgenomen uit Japan.

Potentiële deelnemers worden beoordeeld naar geschiktheidscriteria bij het screeningsbezoek. Geschikte deelnemers gaan een 8 weekse voorbereidingsperiode in om de behandeling van hun diabetes te optimaliseren op basis van individuele

uitdagingen ten aanzien van glykemische controle (met inbegrip van hyperglykemie, hypoglykemie, grillige eet-/bewegingspatronen, zoals gedefinieerd door de onderzoeker) en om de veranderlijkheid te beoordelen in bloedglucoseprofielen en de frequentie van hypoglykemische episoden bij baseline. Er wordt tijdens de voorbereidingsperiode geen placebo of onderzoeksmiddel verstrekt. Op dag 1 worden deelnemers die voldoen aan alle protocolspecifieke inschrijvings en randomisatiecriteria gerandomiseerd naar één van de 3 geblindeerde behandelingsarmen (dapagliflozine 5 mg eenmaal daags (QD), dapagliflozine 10 mg QD of placebo QD in een 1:1:1-ratio. Randomisatie vindt gestratificeerd plaats om een gelijke vertegenwoordiging over alle behandelingsgroepen te bewerkstelligen door het volgende: 1) huidig gebruik van CGM (dit heeft betrekking op een ongeblindeerd/persoonlijk hulpmiddel dat reeds in gebruik was voordat het geblindeerde hulpmiddel als onderdeel van het onderzoek werd gebruikt en wordt gecategoriseerd als ja vs. nee); 2) methode van insulinetoediening bij baseline (meerdere dagelijkse injecties (MDI) vs. continue subcutane insuline-infusie (CSII); en 3) baseline A1C * 7,5% en < 9,0% vs. * 9,0% en * 10,7%.

Deelnemers krijgen dapagliflozine 5 mg QD, 10 mg QD of placebo QD gedurende 24 weken, gevolgd door een 28 weekse deelnemers- en centrumgeblindeerde langetermijnbehandelingsperiode. Naast de onderzoeksmiddelen worden deelnemers behandeld met MDI (drie of meer injecties basale en prandiale insuline per dag) of CSII. Het wordt aanbevolen dat deelnemers hun dagelijkse insulinedosis verlagen met 20% voor zowel basale insuline als bolusinsuline na de eerste dosis van het onderzoeksmiddel op dag 1, om het risico op hypoglykemie te verminderen, hoewel het in sommige gevallen nodig is de insuline te verlagen (voornamelijk basale insuline) voordat het onderzoeksmiddel wordt toegediend. Het is ter beoordeling van de onderzoeker om de mate vast te stellen waarmee de insulinedoses worden verlaagd. Gedurende het onderzoek (vanaf de start van de voorbereidingsperiode tot het einde van de langetermijnbehandelingsperiode) kan in voorkomende gevallen de insulinedosis worden aangepast die past bij goede medische praktijken in overeenstemming met SMBG-waarden, plaatselijke begeleiding en individuele omstandigheden. Deelnemers zullen nauwlettend worden gevolgd met betrekking tot veiligheidsparameters, waaronder vitale functies, veiligheidslaboratoriumtests, ECG's en bijwerkingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers die voldoen aan alle protocolspecifieke inschrijvings en randomisatiecriteria gerandomiseerd naar één van de 3 geblindeerde behandelingsarmen (dapagliflozine 5 mg eenmaal daags (QD), dapagliflozine 10 mg QD of placebo QD in een 1:1:1-ratio. Deelnemers krijgen dapagliflozine 5 mg QD, 10 mg QD of placebo QD gedurende 24 weken, gevolgd door een 28 weekse deelnemers- en centrumgeblindeerde langetermijnbehandelingsperiode.

Inschatting van belasting en risico

See section E9.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Västra Mälarehamnen 9
Södertälje S-15185
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Västra Mälarehamnen 9
Södertälje S-15185
SE

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)

- * Diagnose T1DM. Daarnaast is een centraal laboratorium C-peptide < 0,7 ng/ml (0,23 nmol/l) vereist
- * Leeftijd 18 tot en met 75 jaar
- * Insulinegebruik ten minste 12 maanden voorafgaand aan screening volgens melding deelnemer of medische dossiers, en:
 - o Methode van insulinetoediening (MDI of CSII) moet niet zijn veranderd gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan screening volgens melding deelnemer of medische

- dossiers. Deelnemers moeten een totale insulinedosis gebruiken van * 0,3 E/kg/dag gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan screening
- o Als MDI wordt gebruikt, dan moet de deelnemer * 3 injecties per dag toedienen
 - * Geschiktheidscriteria voor HbA1c zijn onder meer:
 - o Screeningsbezoek: Centraal laboratorium HbA1c * 7,7% en * 11,0%
 - Opmerking: HbA1C mag eenmaal worden herhaald voor deelnemers aan de screening als het eerste resultaat binnen $\pm 0,2\%$ van de vastgestelde grenswaarden ligt
 - o Bezoek week -1: Centraal laboratorium HbA1c * 7,5% en * 10,7%
 - Opmerking: HbA1C mag eenmaal worden herhaald voor deelnemers aan de voorbereidingsperiode als het testresultaat binnen $\pm 0,2\%$ van de vastgestelde grenswaarden ligt
 - * BMI * 18,5 kg/m²
 - * Vrouwen die een kind kunnen krijgen, moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest (minimale gevoeligheid 25 IE/l of corresponderende eenheden hCG) hebben binnen 24 uur voorafgaand aan de start met het onderzoeksproduct
 - * Vrouwen die een kind kunnen krijgen moeten instemmen met het volgen van de instructies voor methode(n) van anticonceptie zoals in dit onderzoek is uiteengezet
 - * Vrouwen mogen geen borstvoeding geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- o Voorgeschiedenis van T2DM
 - Opmerking: deelnemers met een eerdere verkeerde diagnose van T2DM in hun medische voorgeschiedenis moeten een van de volgende punten bezitten om in aanmerking te komen voor dit onderzoek:
 - * Positieve GAD65-autoantilichamen, fosfatase IA-2/IA2* of zink transporter (ZnT8) (bijv. auto-immune diabetes)
 - * Nuchtere C-peptidewaarde beneden de ondergrens van detectie uitgevoerd door het centraal laboratorium
- o Voorgeschiedenis van ouderdomsdiabetes bij jongeren (MODY: Maturity Onset Diabetes of Young)
- o Pancreasoperatie, chronische pancreatitis of andere aandoeningen van de pancreas die kunnen leiden tot verminderde α -celcapaciteit (bijv. pancreatische diabetes)
- o Eerder gebruik van dapagliflozine en/of een andere SGLT-2-remmer
- o Gebruik van insulinesensibiliserende middelen, zoals metformine en/of thiazolidinedionen, binnen 2 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
- o Gebruik van een GLP-1-receptoragonist in het volgende tijdframe voorafgaand aan het screeningsbezoek:
 - i) 1 maand voor toediening eenmaal of tweemaal daags (bijv. liraglutide)
 - ii) 2 maanden voor toediening eenmaal per week
- o Antihyperglykemische middelen (geen insuline) gebruikt binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek
- o Voorgeschiedenis van diabetische ketoacidose (DKA) die medische interventie vereist (bijv.

- bezoek aan afdeling voor Spoedeisende Hulp en/of ziekenhuisopname) binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek
- o Voorgeschiedenis van ziekenhuisopname voor glykemische controle (hyperglykemie of hypoglykemie) binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek
 - o Regelmatige episodes met ernstige hypoglykemie, zoals gedefinieerd door meer dan één episode die medische hulp, spoedeisende hulp (ambulance of zorg op eerste hulp) en/of glucagontherapie toegediend door een afzonderlijke derde partij binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek vereist
 - o Symptomen van slecht gecontroleerde diabetes die deelname aan dit onderzoek uitsluit, inclusief maar niet beperkt tot polyurie en polydipsie gemerkt met meer dan 10% gewichtsverlies tijdens de 3 maanden voorafgaand aan screening, of andere tekenen en symptomen
 - o Voorgeschiedenis van de ziekte van Addison of chronische bijnierinsufficiëntie
 - o Voorgeschiedenis van diabetes insipidus

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:	15-09-2016
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dapagliflozin

Generieke naam: dapagliflozin
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-11-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-004599-49-NL

NCT02460978

NL53998.028.15