

DECLARE Effect van dapagliflozine op cardiovasculaire eindpunten

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van dapagliflozine 10 mg eenmaal daags op de incidentie van cardiovasculair overlijden, myocard infarct of ischemische beroerte bij patienten met diabetes type 2.

Gepubliceerd: 31-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is vaststellen wat het effect is van een behandeling met dapagliflozine toegevoegd aan de huidige behandeling, in vergelijking met placebo, bij patienten met diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45088

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DECLARE

Aandoening

- Overige aandoening
- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

hart- en vaatziekten, suikerziekte

Aandoening

cardiovasculair overlijden, myocard infarct en ischemische beroerte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculaire eindpunten, dapagliflozine, diabetes mellitus type 2, SGLT2 remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstvariabele is de tijd tot het optreden van het eerste event van het samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, myocard infarct of ischemische beroerte en het samengesteld eindpunt van hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculair overlijden. Alle componenten van deze samenstellingen worden door een adjudication commissie beoordeeld.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstvariabele is de tijd tot het optreden van de secundaire event variabelen.

-Een samengesteld nier-eindpunt: bevestigde aanhoudende afname in eGFR van

*40% tot eGFR <60

ml/min/1.73m² en/of ESRD (dialyse *90 dagen of niertransplantatie, bevestigde aanhoudende eGFR <15ml/min/1.73m²) en/of nier of cardiovasculaire dood.

-All-cause mortality

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cardiovasculaire aandoeningen zijn een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij patienten met diabetes mellitus type 2 (T2DM). Dapagliflozine lijkt een consistent effect te hebben op de glycemische controle in een grote groep patienten met T2DM, zowel als monotherapie in een vroeg stadium van T2DM als in combinatie met de huidige anti-diabetes medicatie in een later stadium van de ziekte. Daarnaast heeft dapagliflozine een positief effect op cardiovasculaire risicofactoren zoals bloeddruk, lichaamsgewicht en viscerale adipositas. Op basis van deze gegevens zou verwacht kunnen worden dat behandeling met dapagliflozine het cardiovasculair risico bij patienten met T2DM zou kunnen verlagen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is vaststellen wat het effect is van een behandeling met dapagliflozine toegevoegd aan de huidige behandeling, in vergelijking met placebo, bij patienten met diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten of tenminste twee risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

Dit doel wordt in twee stappen geëvalueerd. Bij de eerste stap wordt bepaald of dapagliflozin non-inferior is in vergelijking met placebo wanneer gekeken wordt naar het voorkomen van het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, myocard infarct of ischemisch herseninfarct met een non-inferiority marge van 1.3.

Wanneer hier aan wordt voldaan zal bij de tweede stap worden bepaald of dapagliflozine in vergelijking met placebo een reducerend effect heeft op het voorkomen van de co-primaire eindpunten: samengesteld eindpunt van cardiovasculaire dood, myocard infarct, of ischemisch herseninfarct en de samengesteld eindpunt van hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire dood.

Het secundaire doel van het onderzoek is om vast te stellen of een behandeling met dapagliflozine in vergelijking met placebo toegevoegd aan de huidige

behandeling bij patienten met diabetes mellitus type 2 die ofwel bekend zijn met een cardiovasculaire aandoening of die tenminste 2 cardiovasculaire risicofactoren hebben naast T2DM, leidt tot een reductie van:

- Een samengesteld nier-eindpunt: bevestigde aanhoudende afname in eGFR van $\geq 40\%$ tot eGFR < 60 ml/min/1.73m² en/of ESRD (dialyse ≥ 90 dagen of niertransplantatie, bevestigde aanhoudende eGFR < 15 ml/min/1.73m²) en/of nier of cardiovasculaire dood.
- All-cause mortality

Daarnaast worden veiligheid en de verdraagzaamheid vastgesteld van overall adverse events, serious adverse events, speciale adverse events en de indicidentie van onafhankelijk vastgestelde blaaskanker of leverschade.

Onderzoeksopzet

Multi-centrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3b onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten gebruiken dapagliflozine 10 mg of placebo eenmaal daags in aanvulling op hun huidige anti-diabetes medicatie gedurende maximaal 6 jaar.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen bezoeken het ziekenhuis minimaal 14 keer en maximaal 26 keer gedurende 3-6 jaar (afhankelijk van het moment waarop de proefpersoon in het onderzoek wordt geïnccludeerd). Mediane duur van het onderzoek bedraagt 4,5 jaar.

De proefpersonen worden gevraagd om gedurende de gehele looptijd van de studie contact te houden met de onderzoeksarts.

Tijdens het onderzoek wordt enkele keren een lichamelijk onderzoek uitgevoerd, en wordt enkele malen bloed afgenomen. Afname van bloed kan enig ongemak veroorzaken.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt enkele keren een zwangerschapstest uitgevoerd.

Het gebruik van studiemedicatie kan bijwerkingen veroorzaken.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in de verwachting dat dapagliflozine het optreden van cardiovasculaire events kan voorkomen. De informatie die in dit onderzoek wordt verzameld, kan er in de toekomst mogelijk voor zorgen dat patienten met diabetes mellitus type 2 beter kunnen worden behandeld.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
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)

Patienten dienen aan de volgende criteria te voldoen voor inclusie in de studie:

1. Informed consent voorafgaand aan enige studie-specifieke procedure (inclusief run-in);
 2. Vrouwen en mannen * 40 jaar;
 3. Diagnose diabetes mellitus type 2 (zie Appendix E voor verdere details);
 4. Hoog risico op cardiovasculair event gedefinieerd doordat patient ofwel bekend is met een cardiovasculaire aandoening en/of vanwege meerdere risicofactoren:
 - vastgestelde cardiovasculaire aandoening (zie Appendix E voor verdere details)
- OF

geen bekende cardiovasculaire aandoening EN tenminste 2 cardiovasculaire risicofactoren naast diabetes mellitus type 2, gedefinieerd als:

- leeftijd * 55 voor mannen en * 60 voor vrouwen

EN aanwezigheid van tenminste 1 van de volgende additionele risicofactoren (zie Appendix E voor verdere details):

- dyslipidemie

- hypertensie

- huidig roken;5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de studie en gedurende 4 weken na inname van de laatste dosering voorzorgsmaatregelen te nemen zodat zij niet zwanger worden.

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd omvatten alle vrouwen die menstrueren en die geen succesvolle sterilisatie (hysterectomie, bilaterale eileider ligatie of bilaterale oophorectomie) hebben ondergaan of die niet menopausaal zijn.

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn medisch geaccepteerde anticonceptie te gebruiken die naar oordeel van de onderzoeker als betrouwbaar wordt beschouwd.;Voor inclusie in het optionele genetisch onderzoek moeten patienten voldoen aan de criteria zoals gespecificeerd in Appendix H.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van de volgende niet-toegestane medicatie:

- * behandeling met pioglitazon nu of binnen 24 maanden voor inclusie en/of gebruik van prioglitazon in totaal 2 jaar of meer tijdens leven.

- * behandeling met rosiglitazon nu of binnen 12 maanden voor inclusie

- * eerdere behandeling met een SGLT2 remmer

- * elke patient met een huidige chronische (>30 opeenvolgende dagen) behandeling met orale steroiden in een dosering die equivalent is met orale prednison *10 mg per dag (bijvoorbeeld betamethason *1,2 mg, dexamethason *1,5 mg, hydrocortison *40 mg);2.

Acuut cardiovasculair event (zoals acuut coronair syndroom (ACS), transient ischemisch attack (TIA), beroerte, enige revascularisatie, gedecompenseerd hartfalen, aanhoudende ventricular tachycardie) <8 weken voor randomisatie. Patienten met een acuut

cardiovasculair event kunnen worden geïncludeerd in de run-in periode zolang randomisatie

maar niet binnen 8 weken van het event plaatsvindt.;3. Systolische bloeddruk >180 of diastolische bloeddruk >100 mmHg tijdens randomisatie. Patienten moeten uitgesloten worden als de systolische bloeddruk verhoogd is (>180 mmHg) of de diastolische bloeddruk verhoogd is (>100 mmHg) tijdens beide metingen (zie sectie 6.4.8.1);4. Diagnose van

diabetes mellitus type 1, MODY of secundaire diabetes mellitus.;5. Voorgeschiedenis van blaaskanker of eerdere radiotherapie van het abdomen of bekken op enig moment.;6.

Voorgeschiedenis van enige andere maligniteit binnen 5 jaar (met uitzondering van succesvol behandelde niet-melanoom huidkankers).;7. Chronische blaasontsteking en/of terugkerende

urinewegsinfecties (3 of meer in het afgelopen jaar).;8. Enige aandoening waardoor de patient, naar oordeel van de onderzoeker, niet in staat is om de studie af te maken inclusief, maar niet gelimiteerd tot cardiovasculaire (NYHA klasse IV chronisch hartfalen, terugkerende

ventriculaire aritmien) of niet-cardiovasculaire aandoeningen (zoals actieve maligniteiten met uitzondering van basaalcelcarcinoom, cirrose, chronische longziekten, ernstige auto-immuunziekten) en/of een waarschijnlijke fatale afloop binnen 5 jaar.;9. Zwangere patienten of patienten die borstvoeding geven.;10. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoer van de studie of andere studies met dapagliflozine (dit is van toepassing voor personeel van AstraZeneca, BMS, Hadassah en Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) of representanten daarvan en/of personeel van de studiesite.;11. Eerdere enrolment of randomisatie in de huidige studie;12. Actieve deelname in een andere klinische studie met onderzoeksmedicatie en/of experimentele medische hulpmiddelen;13. Individuen waarvan vermoed kan worden dat zij zich niet houden aan het protocol of dat zij niet compliant zijn tijdens de run-in periode (een compliance van 80-120% wordt als redelijk beschouwd, tenzij een reden voor het niet-compliant zijn van de patient als acceptabel wordt beschouwd door de onderzoeker). Indien de onderzoeker vermoedt dat de patient de studiemedicatie niet kan verdragen of niet compliant zal zijn met betrekking tot de studiemedicatie of de studieprocedures, dan mag de patient niet worden gerandomiseerd en moet dit worden beschouwd als een niet succesvolle run-in.;Patienten moeten tijdens de run-in worden geexcludeerd en mogen niet worden gerandomiseerd als het volgende wordt vastgesteld tijdens inclusie of tijdens de run-in periode op basis van laboratorium uitslagen of door observatie;;14.HbA1c $\geq 12\%$ of HbA1c $< 6.5\%$ van het centrale laboratorium (Het aantal patienten met een HbA1c tussen $< 6.5\%$ and $< 7.0\%$ moet gehouden worden op 5% van de studie).

15. AST of ALT $> 3 \times$ ULN of total bilirubine $> 2.5 \times$ ULN

16. CrCl < 60 ml/min (gebaseerd op de Cockcroft-Gault berekening)

17. hematurie (bevestigd door microscopie op visite 1) zonder duidelijke verklaring naar oordeel van de onderzoeker tijdens randomisatie. Indien blaaskanker wordt vastgesteld, mogen patienten niet deelnemen.

18. elke reden waarvan de onderzoeker vermoedt dat de patient daardoor mogelijk niet compliant is met betrekking tot het gebruik van studiemedicatie en het protocol.;Exclusiecriteria voor het optioneel genetisch onderzoek

De exclusiecriteria voor het optioneel genetisch onderzoek staan vermeld in Appendix H.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-08-2013
Aantal proefpersonen: 400
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Forxiga
Generieke naam: Dapagliflozine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-07-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-000239-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01730534
CCMO	NL44123.018.13